
UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° : 187

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE
Diplôme d'Etat
Mention D.E.S de Pneumologie

PAR

DANIELO Vivien, Xavier

Né le 20/09/1982 à Ancenis (44)

Titre de la Thèse

Hypoxémie disproportionnée chez le patient atteint de Broncho-Pneumopathie Chronique
Obstructive

Président de thèse : KESSLER Romain, Professeur

Directeur de thèse : CANUET Matthieu, Docteur

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° : 187

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE
Diplôme d'Etat
Mention D.E.S de Pneumologie

PAR

DANIELO Vivien, Xavier

Né le 20/09/1982 à Ancenis (44)

Titre de la Thèse

Hypoxémie disproportionnée chez le patient atteint de Broncho-Pneumopathie Chronique
Obstructive

Président de thèse : KESSLER Romain, Professeur

Directeur de thèse : CANUET Matthieu, Docteur

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Illkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésio- logie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DERUELLE Philippe		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obsté- trique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF GABRIEL		• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie: transfusion
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
MASSARD Gilbert P0100	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0116		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0117		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02	Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02	Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0120		• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02	Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHROEDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac. de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil * : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an) CU : Chef d'unité fonctionnelle Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle) Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur (1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018 (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017 (3) (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017 (5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017 (6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017			

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRPô CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02 Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

MO112	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)		
--------------	---	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / NHC	48.03 Option: pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Disp->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail • Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie : Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Eisau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je dédicace ce travail à Florian Gastineau, un cher ami parti trop tôt pour avoir tiré les mauvais numéros à la loterie de la génétique. Difficile d'imaginer que mon choix de la Pneumologie n'ait pas été influencé par notre rencontre. Tu nous manques énormément.

Je remercie chaleureusement le Docteur Benjamin Coiffard pour son aide dans ce travail. Sans ton soutien, ta bonne humeur et tes conseils précieux, les délais n'auraient pas été tenus.

Je remercie le Professeur Romain Kessler qui m'a fait l'honneur de présider ce travail. J'ai beaucoup appris professionnellement et humainement à vos côtés tout au long de mon cursus.

Je remercie le Docteur Matthieu Canuet qui m'a fait l'honneur de diriger ce travail. Merci de ton écoute. Je te dois beaucoup dans la compréhension de la pneumologie.

Je remercie la Professeure Julie Helms qui me fait l'honneur de participer au jury de cette thèse. Merci de m'avoir donné confiance en moi et merci de ton écoute. Les nombreuses gardes que nous avons partagées sont parmi les meilleures expériences de ma formation médicale.

Je remercie le Professeur Vincent Castelain qui me fait l'honneur de participer au jury de cette thèse. Merci de m'avoir fait partager ton expérience, merci de ta disponibilité et tes encouragements.

Je remercie la Professeure Anne Charloux qui me fait l'honneur de participer au jury de cette thèse. J'espère que ce travail vous intéressera autant qu'il m'a passionné ces derniers mois.

Je remercie le Professeur Laurent Papazian, mes co-internes et toute l'équipe médicale de la Réanimation D.R.I.S. de Marseille pour votre soutien et votre accompagnement tout au long de la réalisation de ce travail.

Je remercie le Docteur Aissam Labani. Merci de ton aide précieuse, du temps que tu m'as consacré pour ce travail, surtout lorsque l'informatique m'a joué des tours.

Je remercie le Docteur Fabrice Hubele. Merci de ton aide sur le traitement des scintigraphies pulmonaires.

Je remercie les Docteurs Malika Schenck, Ralph Janssens Langenstein, Sandrine Hirschi, Carine Metz-Favre, Tristan Degot, George Calcaianu, Daniela Holtea et le Professeur Ferhat Meziani pour vos précieux enseignements et votre bienveillance. Vous avez contribué à façonner le praticien que je suis devenu aujourd'hui. Vos conseils et vos exemples continuent de me guider chaque jour.

Merci à toi Patricia Klein et à tous les soignants qui ont pris le temps de m'enseigner leurs connaissances. Vous m'avez appris à être humble devant l'expérience d'une vie.

Merci à Yvanie et à tous les secrétaires médicaux. Merci de votre patience et de votre gentillesse.

Merci à vous mes amis et collègues, Thibaut, Loïc, Edouard, Guillaume, Nicolas, Christophe, Carole, Léa, Romain, Antoine, Antoine, Quentin, Brice et tous les autres. Mon séjour à Strasbourg a été très heureux grâce à vous.

Merci à vous mes amis, Luc, Freddy, Kaan, David, Priscille, Emmanuel, Alexis, Aurélien, Cécile et tous les autres. Merci de tous ces beaux moments partagés avec vous.

Enfin,

Merci à toi Anne, je mesure toute la chance que j'ai de partager ton quotidien. Ton amour me guide dans les moments de doute, ton amitié me rend meilleur chaque jour.

Merci à vous mes parents, Béatrice et Michel, pour votre amour, votre confiance et votre soutien. Cette reconversion n'aurait jamais été possible sans vous. Percevoir la fierté et le bonheur dans les yeux de ses parents est le plus beau cadeau qu'un fils puisse recevoir.

Merci à toi mon grand frère, Benjamin, je suis très fier de te ressembler et admiratif de tous ce que tu réalises. Aimants et attachants, tes deux fils Malo et Léandre sont à ton image, ils ont énormément de chance de t'avoir comme père.

Merci à toi mon frère de cœur, Gaëtan, merci de m'avoir accompagné durant toute cette formation, merci de me faire l'honneur de ton amitié sans faille.

Merci à toi mon cousin, Hugo, pour ton écoute et ta bienveillance dans les bons moments comme dans les autres.

Table des matières

I.	Introduction.....	19
II.	Déterminants de l'hypoxémie chez les BPCO.....	21
1.	Causes générales de l'hypoxémie	21
a.	Trouble de la diffusion	22
b.	Hypoventilation alvéolaire.....	22
c.	Trouble des rapports ventilation/perfusion	24
d.	Shunt	26
e.	Baisse de la FiO ₂ , baisse de la pression barométrique	27
2.	Physiopathologie de l'hypoxémie chez le BPCO	28
a.	Atteinte du parenchyme	28
b.	Atteinte des voies aériennes.....	29
c.	Atteinte de la vascularisation pulmonaire.....	30
d.	Travail respiratoire/retentissement musculaire	32
3.	Comorbidités et hypoxémie profonde dans la BPCO	33
a.	Syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS).....	33
b.	Hypertension pulmonaire.....	33
c.	Obésité et BPCO	34
d.	Syndrome emphysème fibrose.....	35
4.	Hypoxémie et pronostic de la BPCO	35
IV.	Objectifs.....	36
V.	Matériel et méthode	36
1.	Population.....	36
2.	Recueil des données	37
3.	Mesures scannographiques de l'emphysème et des petits vaisseaux pulmonaires	37
4.	Statistiques	39
VI.	Résultats.....	41
1.	Caractéristique des populations.....	41
2.	Capacités fonctionnelles.....	41
3.	Gazométrie artérielle	44
4.	Épreuves fonctionnelles respiratoires.....	44
5.	Calculs de shunt en oxygène pur.....	46
6.	Echocardiographie et épreuve de contraste	46

7.	Données cardiologiques et hémodynamiques	49
8.	Analyse des scanners thoraciques	51
a.	Emphysème	51
b.	Vascularisation	51
c.	Rapports emphysème sur vascularisation	52
9.	Corrélations	55
VII.	Discussion	60
1.	Emphysème et hypoxémie sévère, un nouveau phénotype ?	60
a.	Capacités fonctionnelles	60
b.	Caractéristiques de l'emphysème	60
c.	Caractéristiques de la vascularisation	61
d.	Effet shunt, shunt vrai et hypoxémie	61
e.	Caractéristiques hémodynamiques.....	62
f.	Définition du phénotype	62
2.	Hypothèses physiopathologiques	64
a.	Rapport $V'D/V'E$ et hypoventilation alvéolaire	64
b.	Compliance pulmonaire et distribution régionale de la ventilation	64
c.	Atteinte vasculaire	65
d.	Dysfonction de la vasoconstriction hypoxique	65
3.	Limites.....	66
4.	Perspectives	66
a.	Analyse de la vascularisation par technique scannographique en 3D	66
b.	Suivi longitudinal.....	66
c.	Traitement	67
d.	Données de la littérature	67
VIII.	Conclusion.....	68
IX.	Bibliographie	70

I. Introduction

La Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) est une affection fréquente causée par une exposition significative à des particules ou des gaz. Elle est caractérisée par des symptômes respiratoires persistants et un syndrome obstructif en lien avec une atteinte des voies aériennes, du parenchyme pulmonaire et de sa vascularisation (1). Elle est responsable d'une morbidité importante et pourrait être la troisième cause de mortalité selon le Global Burden of Disease (2). La BPCO est définie d'après la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) par une obstruction bronchique mise en évidence par un ratio volume expiratoire maximal en 1 sec (VEMS) sur capacité vitale fonctionnelle (CVF) $< 0,7$ ou en dessous de la limite inférieure à la normale (LLN) (1).

Cependant, le degré d'obstruction bronchique déterminé par la valeur du VEMS ne permet pas à lui seul d'évaluer la sévérité des patients. Les symptômes (essentiellement la dyspnée), les capacités à l'exercice, l'état nutritionnel le risque d'exacerbation ont un impact important sur le pronostic de ces patients (3). Malgré un trouble ventilatoire obstructif léger ou absent, certains patients peuvent présenter une limitation fonctionnelle majeure, une hypoxémie sévère et/ou une atteinte anatomique significative (4,5). L'emphysème et l'atteinte de la vascularisation pulmonaire n'étant pas toujours corrélés à l'obstruction des voies aériennes, ceci ouvre la voie à la description de nouveaux phénotypes de BPCO (5,6).

L'hypoxémie est caractérisée par une pression partielle artérielle en oxygène (PaO_2) $< 80\text{mmHg}$. Elle est d'autant plus fréquente chez les patients atteints de BPCO que la pathologie est avancée (7). Cependant sa prévalence au sein de la population atteinte reste incertaine (8). Elle est associée à une réduction de qualité de vie, une diminution de la tolérance à l'exercice et une surmortalité (9). Les principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'hypoxémie de la BPCO sont les anomalies ventilation/perfusion (V'/Q) (10), l'hypoventilation alvéolaire et

les troubles de la diffusion semblant jouer un rôle mineur (7). Habituellement dans la BPCO l'hypoxémie apparaît à un stade avancé de la maladie et est « modérée », se corrigeant assez facilement avec de faibles débits de dioxygène (O_2).

Nous décrivons ici les cas de 7 patients atteints de BPCO modérée (VEMS > 50%) associée à une hypoxémie sévère ($PaO_2 < 60\text{mmHg}$), sans comorbidité significative expliquant cette hypoxémie. Nous rapportons leurs caractéristiques fonctionnelles, corrélées aux données radiologiques notamment la sévérité de l'emphysème et l'atteinte vasculaire pulmonaire ainsi que les données hémodynamiques. Nous les avons comparés à 14 patients BPCO qui ont réalisé un bilan pré-transplantation pulmonaire à Strasbourg.

II. Déterminants de l'hypoxémie chez les BPCO

1. Causes générales de l'hypoxémie

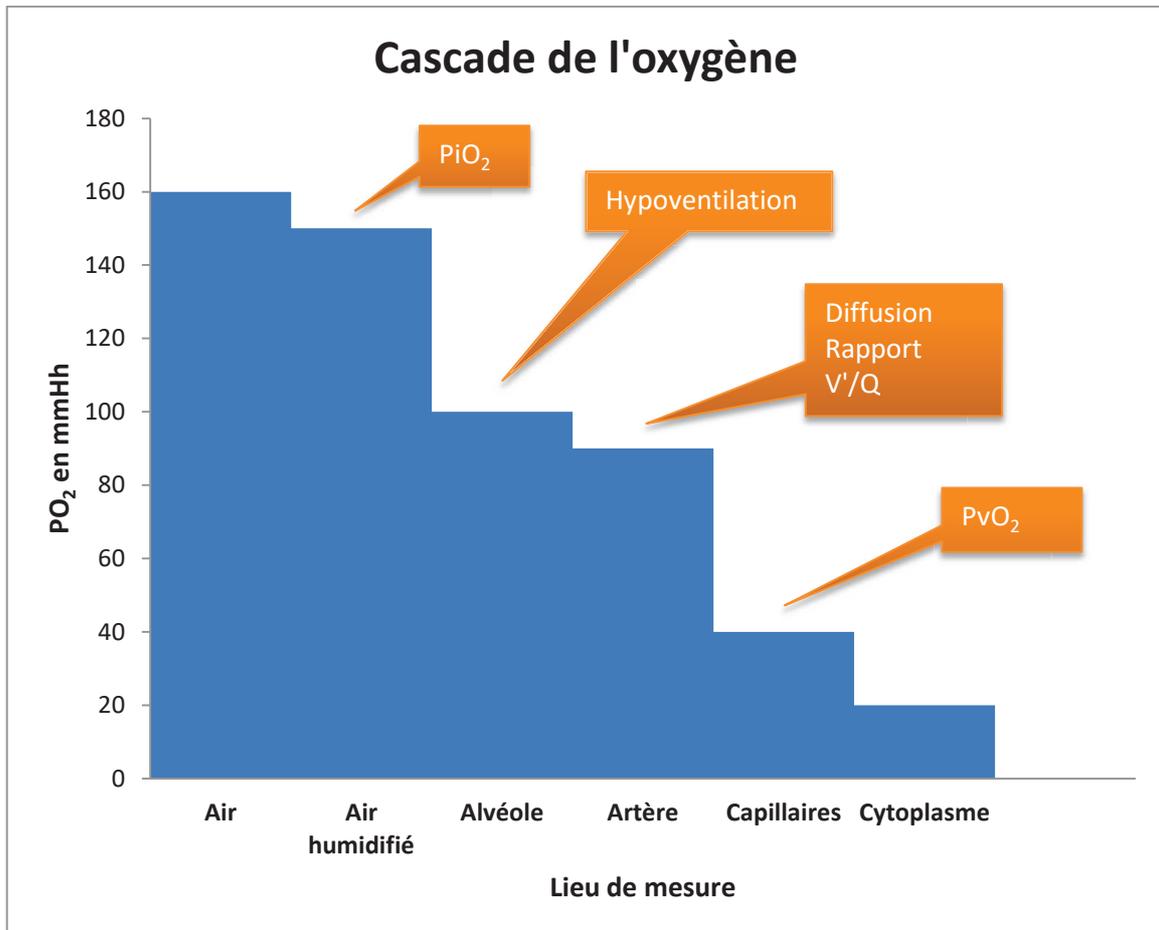


Figure 1 : La cascade de l'oxygène.

(Légende : PiO_2 : pression partielle inspirée en oxygène, Rapport V'/Q : Rapport ventilation perfusion, PvO_2 : pression partielle veineuse en oxygène)

L'hypoxémie est définie par une baisse de la pression partielle en oxygène dans le secteur artériel. L'insuffisance respiratoire chronique peut être définie comme l'incapacité de l'appareil respiratoire à maintenir l'hématose (11). La Société de Pneumologie de Langue Française la définit comme une $PaO_2 < 70\text{mmHg}$, mesurée à 3 semaines d'intervalle, à distance d'une

exacerbation (12). L'hypercapnie est définie par une pression partielle en dioxyde de carbone (PaCO_2) supérieure ou égale à 45mmHg.

Les principales causes intrinsèques d'hypoxémie sont d'origine respiratoire comme les troubles de la diffusion, l'hypoventilation alvéolaire, les troubles des rapports ventilation perfusion (V'/Q), les autres causes sont circulatoires en cas de baisse du débit cardiaque ou de shunt vrai. Les causes extrinsèques sont constituées des baisses de la fraction inspirée en oxygène (FiO_2) comme en cas de ventilation mécanique ou la baisse de la PiO_2 (respiration en altitude notamment).

En cas d'hypoventilation alvéolaire ou de baisse isolée de la PiO_2 , le gradient alvéolo-capillaire en dioxygène (AaO_2) est normal, témoin de la normalité des échanges gazeux au niveau des alvéoles. Le gradient AaO_2 est majoré en cas de trouble des rapports V'/Q , de trouble de la diffusion et de shunt (11).

a. Trouble de la diffusion

Les troubles de la diffusion sont liés à une altération du transit de l'oxygène à travers la membrane alvéolo-capillaire. Ils sont dus à une baisse de la surface alvéolaire, une inflammation ou un épaissement de la membrane alvéolo-capillaire. (13). Les troubles de la diffusion se manifestent initialement par une hypoxémie à l'effort en raison de la baisse du temps de transit sanguin dans le capillaire pulmonaire, liée à l'augmentation du débit cardiaque (14). Les troubles de la diffusion isolés entraînent tardivement une hypoxémie de repos, l'hypercapnie ne survenant qu'en cas d'atteinte extrêmement sévère, le dioxyde de carbone (CO_2) étant beaucoup plus diffusible que l' O_2 .

b. Hypoventilation alvéolaire

L'hypoventilation alvéolaire résulte de l'insuffisance du renouvellement du gaz alvéolaire. L'accumulation du CO_2 dans l'alvéole induit une augmentation de la pression partielle alvéolaire

en dioxyde de carbone ($PACO_2$) et donc de la $PaCO_2$, associée à une baisse de la pression partielle alvéolaire en dioxygène (PAO_2) et de la PaO_2 . Le gradient AaO_2 restant, en cas d'hypoventilation isolée, normal (14). Une hypoventilation relative peut se révéler en cas d'augmentation de la production de CO_2 ($V'CO_2$) par l'organisme, si le sujet est incapable d'augmenter sa ventilation alvéolaire (15).

Dérivée de l'équation des gaz alvéolaires, l'équation suivante illustre le rapport entre la $PaCO_2$, la $V'CO_2$ et la ventilation alvéolaire ($V'A$) :

$$PaCO_2 = K \frac{V'CO_2}{V'A}$$

Où le facteur $K = 0,863$ est une constante.

Or comme $V'A = V'E - V'D$, où $V'E$ est la ventilation minute (L/min) et $V'D$ la ventilation des espaces morts (L/min).

Et comme $V'E = f * V_t$, où f est la fréquence respiratoire et V_t le volume courant.

Alors :

$$PaCO_2 = K \frac{V'CO_2}{V'E - V'D}$$

L'hypoventilation alvéolaire peut donc être due à une diminution de $V'E$ en cas d'anomalie de la pompe respiratoire, par exemple en cas de diminution de la compliance thoraco-pulmonaire, ou d'atteinte neuromusculaire ou en cas d'anomalie de la commande ventilatoire, comme dans les hypoventilations centrales. L'hypoventilation alvéolaire peut également être due à une altération de l'échangeur comme dans la BPCO. Dans ce cas l'hypoventilation est habituellement inhomogène, liée à une augmentation de $V'D$ liée à l'emphysème et à l'obstruction des petites voies aériennes. Elle est la conséquence d'une baisse du rapport $V'A/V'E$ et non d'une diminution de $V'E$ qui est maintenue voire augmentée (11).

c. Trouble des rapports ventilation/perfusion

Les anomalies des rapports V'/Q représentent de loin les causes les plus fréquentes d'hypoxémie. Le rapport V'/Q global normal humain est autour de 0,8 (16), il est plus élevé dans les apex pulmonaires (ou le flux sanguin est minimal) et plus bas dans les bases pulmonaires, où la perfusion augmente proportionnellement de manière plus importante que la ventilation. (17).

Pour expliquer simplement les troubles des rapports V'/Q , on propose traditionnellement de diviser le poumon en unités fonctionnelles composées d'une alvéole et d'un capillaire pulmonaire (17) (figure 2).

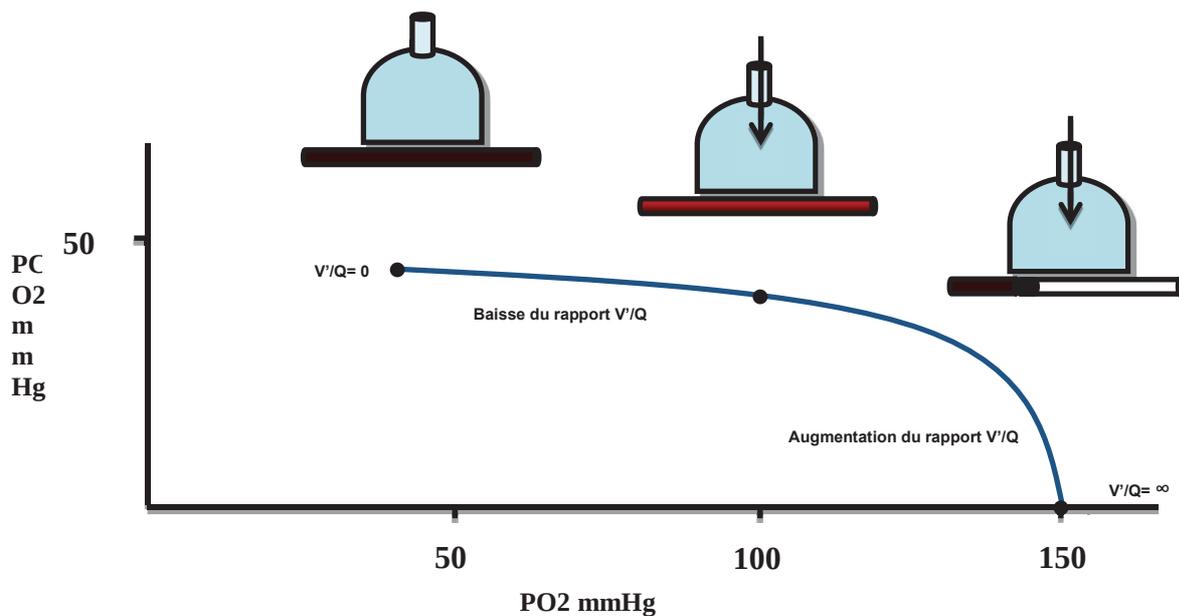


Figure 2 : Diagramme O_2 - CO_2 montrant une ligne de rapport V'/Q et les valeurs de PAO_2 et $PACO_2$ correspondantes. D'après Rahn (18)

L'abaissement du rapport V'/Q , lié à une baisse relative de la ventilation ou à l'augmentation relative de la perfusion dans cette unité est appelé « effet shunt ». Il entraîne une hypoxémie en

aval du capillaire concerné. Une hypercapnie n'est observable qu'en cas d'effet shunt sévère, le CO_2 étant plus diffusible que l' O_2 à travers la membrane alvéolocapillaire (14).

L'augmentation du rapport V'/Q , liée à une augmentation relative de la ventilation ou à la baisse de la perfusion, est appelé effet « espace mort ». En aval de l'unité concernée, on observe une normoxie et normocapnie (19). L'espace mort n'intervient pas dans la survenue de l'hypoxémie.

Cependant, ce modèle ne permet pas à lui seul de comprendre la résultante des effets locaux sur les échanges gazeux globaux. Pour cela, il peut être proposé des modèles à deux ou 3 unités (20).

L'effet global sur les échanges gazeux d'une altération des rapports V'/Q est ainsi la somme des différents effets locaux. Par exemple, en cas de réduction pathologique du débit sanguin localisé comme en cas d'embolie pulmonaire, la diminution du rapport V'/Q par effet espace mort n'affectera qu'une fraction réduite du débit sanguin total, le débit sanguin sera en proportion augmenté dans les autres unités, entraînant une baisse du rapport V'/Q dans ces régions. En cas d'impossibilité d'augmenter la ventilation alvéolaire ou en cas de dérivation d'une fraction trop importante du débit sanguin, la résultante sera donc un effet shunt.

Il faut de plus prendre en compte des adaptations physiologiques essentielles comme la vasoconstriction hypoxique : en réponse à l'hypoxie alvéolaire, les vaisseaux pulmonaires ont la capacité de se contracter, permettant la redistribution du flux sanguin vers des zones mieux ventilées afin d'optimiser le rapport V'/Q global (21), réduisant l'impact d'une altération localisée des échanges gazeux.

Dans tous les cas, si le rapport V'/Q net est diminué ou augmenté par rapport à la normale et que la ventilation minute n'est pas modifiée, on observera une hypoxémie et une hypercapnie (22).

d. Shunt

Le shunt est une anomalie extrême des rapports V/Q dans laquelle le territoire pulmonaire concerné n'est pas du tout ventilé. Il est défini par le passage d'une fraction du sang veineux directement vers la circulation systémique sans avoir participé aux échanges gazeux.

Il existe deux grand types de shunt : d'une part les shunts intracardiaques causés notamment par les communications inter-ventriculaires, inter-atriales et les réouvertures de foramens ovales perméables et d'autre part les shunts intra pulmonaires observés par exemple en cas de pneumonie, de syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), ou en présence de malformations artério-veineuses pulmonaires (19).

Il existe par ailleurs physiologiquement un shunt normal, qui est de 1 à 2% du débit sanguin (19) lié notamment aux veines de Thebesius et à la circulation bronchique qui se drainent directement dans le sang artériel. Ce shunt anatomique, ainsi que les inégalités physiologiques des rapports V/Q, expliquent l'existence d'un gradient alvéolo artériel qui normalement n'excède par 15 mmHg.

En cas d'hypoxémie sévère faisant suspecter un shunt ou peut calculer ce dernier à partir de prélèvements artériels et du sang veineux mêlé effectués chez un patient respirant sous $FiO_2 = 1$

Le pourcentage de sang « shunté » peut être calculé via l'équation suivante (23) :

$$\frac{Q's}{Q't} = \frac{CcCO_2 - CaO_2}{CcCO_2 - CvO_2}$$

Où : Q_s/Q_t sera le % de shunt calculé, $CcCO_2$ est la quantité d'oxygène contenue dans les capillaires pulmonaires oxygénés, CaO_2 est la quantité d'oxygène artérielle, CvO_2 est la quantité d'oxygène contenue dans le sang veineux mêlé.

On peut approcher ce calcul après simplification décrite ici (24), par une autre équation:

$$\frac{Q's}{Q't} = \frac{(PAO_2 - PaO_2)}{(PAO_2 - PaO_2) + 1.670}$$

Après un temps prolongé à une FiO_2 donnée, la PAO_2 est déductible de la fraction inspirée en oxygène (FiO_2) selon l'équation des gaz alvéolaires, il devient aisé de calculer le shunt (24).

L'hypoxémie engendrée par un shunt ne se corrige pas complètement par l'augmentation de la FiO_2 , à la différence d'une hypoxémie liée à un effet shunt. L'hypercapnie est rarement observée sauf en cas de shunt $> 50\%$ (25). Les patients ont le plus souvent un profil hypocapnique.

e. Baisse de la FiO_2 , baisse de la pression barométrique

L'administration de mélange gazeux hypoxique via une ventilation mécanique ou la baisse de la pression barométrique en altitude, entraînent une baisse de la pression partielle inspirée en dioxygène (PiO_2) et donc de la pression partielle alvéolaire en oxygène (PAO_2), entraînant une hypoxémie isolée (13).

2. Physiopathologie de l'hypoxémie chez le BPCO

a. Atteinte du parenchyme

L'atteinte parenchymateuse associée à la BPCO est dominée par l'emphysème. Celui-ci est défini comme "un élargissement permanent anormal des espaces aériens distaux aux bronchioles terminales, accompagné d'une destruction des parois alvéolaires sans fibrose significative" (26).

L'emphysème peut se compliquer d'une hypoxémie essentiellement par anomalie des rapports V'/Q (7,10). Les études réalisées grâce à la technique d'éliminations de multiples gaz inertes (27) révèlent que l'emphysème est associé à une augmentation de la dispersion des rapports V'/Q et une augmentation de la quantité de perfusion d'unités à bas rapports V'/Q en relation probablement à des zones mal ventilées comparativement à leur perfusion (28). Ces deux observations sont associées à la survenue d'une hypoxémie (19).

De plus, la destruction emphysémateuse entraîne une perte d'attache des alvéoles aux parois bronchiolaires, engendrant une distorsion et une réduction de calibre de ces dernières, responsable d'une hypoventilation dans des zones encore perfusées. Cette hypothèse est corroborée par des observations retrouvant une corrélation entre la sévérité de l'emphysème, les déformations et la réduction de calibre interne des bronchioles et la PaO_2 (28,29). De plus, l'emphysème pulmonaire est associé une augmentation du volume résiduel, responsable d'une hétérogénéité de la ventilation alvéolaire responsable d'une baisse de la PAO_2 et donc d'une hypoxémie (28,30).

La sévérité de la destruction emphysémateuse est corrélée à la sévérité de l'obstruction bronchique (31), mais certains patients présentent un VEMS peu diminué malgré un emphysème marqué, décrivant un phénotype de BPCO à "emphysème prédominant". Ce dernier pourrait être associé plus fréquemment à une hypoxémie comparé à d'autres patient avec un même VEMS

(32). Ces patients pourraient être sujets à un déclin de VEMS plus rapide comparativement à d'autres présentant pourtant une obstruction plus sévère (33).

Par ailleurs, la répartition de l'atteinte emphysémateuse au sein du poumon pourrait influencer sur le degré d'atteinte fonctionnelle. En effet, plus l'emphysème prédomine aux bases pulmonaires plus le VEMS est bas, plus la distance parcourue au test de marche de 6 min (TM6) est diminuée et plus l'hypoxémie est profonde (34).

Cependant, l'emphysème à lui seul ne semble pas être responsable d'une hypoxémie plus sévère puisque une large étude réalisée sur une cohorte de patients atteints de BPCO de sévérité variée n'a pas permis de mettre en évidence de corrélation entre le degré d'hypoxémie au repos et la sévérité de l'emphysème (9).

b. Atteinte des voies aériennes

L'inflammation chronique induite par l'exposition chronique aux toxiques entraîne un remodelage des voies aériennes. On observe une augmentation de l'épaisseur des parois par de nombreux mécanismes comme la métaplasie épithéliale, l'augmentation des cellules basales, l'œdème, les calcifications, l'hypermécanisation des voies aériennes, la formation de granulomes, l'épaississement de la couche musculaire, l'augmentation de son tonus, les dépôts amyloïdes et d'une fibrose péribronchiolaire (35).

La perte des attaches alvéolaires aux parois bronchiolaires est responsable d'une diminution des tensions élastiques exercées par le parenchyme pulmonaire sur les voies aériennes entraînant des distorsions ou des rétrécissements de ces dernières (35). De plus on observe une obstruction intraluminaire liée à une augmentation des sécrétions muqueuses, des exsudats, des particules étrangères (35).

A ces perturbations s'associe une réduction du nombre de petites voies aériennes (36), qui précède même l'apparition des lésions emphysémateuses (37).

Chacune de ces atteintes contribue à l'obstruction bronchique (1), prédominant au sein des petites voies aériennes où une faible variation de calibre entraîne une nette perturbation du flux aérien, normalement laminaire dans cette zone (38).

Ces perturbations entraînent une augmentation de la pression intra-alvéolaire (39) responsable d'une compression des capillaires pulmonaires, réduisant le flux sanguin dans les zones concernées (40).

Bien que le VEMS ne soit pas directement corrélé à l'hypoxémie (40), la distorsion, la déformation et la réduction de la lumière bronchiolaire sont associées à des PaO₂ plus basses (28,29).

Paradoxalement, l'hypertrophie musculaire lisse et la fibrose bronchiolaire pourraient être associées à une moindre hypoxémie et à un meilleur flux ventilatoire chez des patients atteints d'emphysème sévère. En effet, ces atteintes seraient responsables d'une rigidification des voies aériennes entraînant une moindre réduction du calibre bronchique et moins de distorsion des voies aériennes (29).

c. Atteinte de la vascularisation pulmonaire

L'emphysème pulmonaire est associé à une réduction du lit vasculaire (41). L'exposition aux toxiques est également responsable d'un remodelage vasculaire. Ces atteintes sont observables très précocement, avant même la destruction emphysémateuse et la réduction du nombre de voies aériennes (6). La question du lien de causalité entre l'atteinte vasculaire et l'atteinte parenchymateuse reste entière. En effet, il a été démontré que sugen-5416, un antagoniste de récepteur de facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (récepteur VEGF) entraîne une hypertension pulmonaire et de l'emphysème (42). Par ailleurs, l'hypoxémie chronique est en elle-même responsable d'un remodelage vasculaire, comme observée chez les résidents en haute altitude (43), évoluant possiblement vers une hypertension pulmonaire. En revanche, la

correction d'une hypoxémie chez le BPCO par adjonction d'une oxygénothérapie de longue durée ne permet pas de corriger l'hypertension pulmonaire, bien qu'elle en limite la progression (44).

L'exposition au tabac entraîne une dysfonction de l'endothélium vasculaire pulmonaire, induisant une perturbation de la sécrétion de médiateurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs (6). Dans un modèle de cochons d'inde exposés au tabac, une perturbation du calibre des vaisseaux pulmonaires a été observée avant même l'apparition de lésions emphysémateuses (45). La dysfonction endothéliale et l'inflammation entraînent un remodelage vasculaire (6), notamment par augmentation de la musculature artérielle (46,47). Associées au remodelage induit par l'hypoxémie chronique et la vasoconstriction hypoxique (48), ces atteintes pourraient être une des causes de l'hypertension pulmonaire observée dans la BPCO (6). Enfin il a été montré qu'une augmentation de l'intima était corrélée à une plus basse PaO₂ et une plus grande perturbation des rapports V'/Q (49).

La réduction du lit vasculaire est observable sur un scanner thoracique, des auteurs ayant mis en évidence une corrélation entre emphysème et la quantité de vaisseaux sanguins pulmonaires de petite taille (35).

Cette réduction du lit vasculaire associée à l'emphysème pourrait induire une augmentation de l'effet espace mort, responsable d'une augmentation des rapports V'/Q. Cette hypothèse semble être corroborée par la mise en évidence d'une corrélation entre l'emphysème, l'augmentation de la dispersion de la ventilation et l'augmentation des zones à haut rapports V'/Q (28). Enfin comme évoqué précédemment, l'hyperinflation liée à l'emphysème induit une augmentation de la pression intra-alvéolaire responsable d'une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et donc d'une diminution de la perfusion dans les zones concernées (10).

d. Travail respiratoire/retentissement musculaire

En raison de l'augmentation de la résistance des voies aériennes et de la distension thoracique liée à l'hyperinflation statique et dynamique, la BPCO induit une augmentation du travail des muscles ventilatoires et une augmentation de leur consommation d'oxygène pour une ventilation minute donnée (50). Par ailleurs, la ventilation minute est augmentée afin de corriger l'hypoxémie et l'hypercapnie induite par les troubles des rapports V'/Q , ce qui induit une augmentation de la consommation en oxygène (22). Ces efforts supplémentaires peuvent être responsables d'un cercle vicieux d'aggravation de la mécanique ventilatoire (51).

L'ensemble de ces effets entraînent une baisse de la pression partielle veineuse en oxygène (PvO_2), participant à la baisse de la PaO_2 .

3. Comorbidités et hypoxémie profonde dans la BPCO

a. Syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS)

Le sommeil entraîne des adaptations respiratoires physiologiques qui peuvent aggraver les échanges respiratoires chez les patients BPCO, surtout lors du sommeil paradoxal (52). La commande ventilatoire est alors moins active, l'activité des muscles respiratoires est réduite (53), la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) est réduite (54) entraînant une hypoventilation (55) et des troubles des rapports V'/Q (56).

Ces adaptations sont à l'origine d'une aggravation de l'hypoxémie durant le sommeil surtout chez les patients présentant une hypoxémie diurne importante (57).

La présence d'un SAOS et d'une BPCO définit "l'overlap syndrome" (58). La prévalence du SAOS chez les patients atteints de BPCO reste discutée (59), il pourrait être plus fréquent chez les patients présentant des symptômes de bronchite chronique et plus rares en cas d'emphysème (59).

b. Hypertension pulmonaire

L'évolution de la BPCO est associée à la survenue d'une hypertension pulmonaire dans 35% à plus de 90% des cas lorsque la BPCO est sévère (60). Les causes de celle-ci sont multiples : l'hypoxémie chronique induit un remodelage vasculaire, responsable d'une augmentation des résistances vasculaires (61), la destruction emphysemateuse s'accompagne d'une diminution du lit capillaire (41) et l'hyperinflation pulmonaire induit une augmentation des résistances vasculaires (6). Enfin, l'exposition répétée aux toxiques induit un remodelage vasculaire et des lésions endothéliales (62).

L'augmentation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) est corrélée à une plus basse PaO₂, un DLCO plus bas et des capacités fonctionnelles réduites (60). L'hypertension

pulmonaire entraîne une aggravation des troubles des rapports V'/Q , une plus grande partie de la ventilation s'effectuant vers des zones à hauts rapports V'/Q (63). L'hypertension pulmonaire dans la BPCO est associée à une mortalité plus élevée (64) et un recours aux soins plus importants (65).

L'évolution des atteintes vasculaires responsable de l'hypertension pulmonaire dans la BPCO pourrait être indépendante de l'évolution des atteintes parenchymateuses et des voies aériennes (62). Il serait alors possible de caractériser une maladie vasculaire pulmonaire de la BPCO. La définition d'un "phénotype vasculaire pulmonaire" a ainsi été proposée en cas d'association d'une d'hypertension pulmonaire sévère et de BPCO (6). Il serait caractérisé par une hypertension pulmonaire sévère, une hypoxémie plus profonde, un VEMS souvent plus élevé, un DLCO plus bas et une limitation circulatoire à l'exercice (6). Les traitements spécifiques de l'hypertension pulmonaire pourraient améliorer le débit cardiaque et diminuer les résistances vasculaires pulmonaires, au prix d'une aggravation de l'hématose (66), leur efficacité dans l'amélioration du pronostic des patients n'est à ce jour pas démontrée (6).

c. Obésité et BPCO

L'obésité est probablement plus fréquente chez les patients atteints de BPCO par rapport à la population normale (67). Les patients obèses ont une consommation d'oxygène de 60% plus élevée par rapport aux patients non obèses, la moitié de cette augmentation est due à l'augmentation du travail ventilatoire (68). L'obésité est associée à une plus profonde désaturation aux TM6 chez le patient BPCO (69).

Malgré cela, l'impact de l'obésité sur l'évolution de la BPCO est incertain. Des études ont montré, comme dans d'autres pathologies chroniques comme les infections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'insuffisance cardiaque, un possible « paradoxe de l'obésité ». Les patients atteints de BPCO et obèses auraient ainsi une espérance de vie plus

élevée en comparaison avec les patients atteints de BPCO non obèses de sévérité similaire (70). Ce “paradoxe” a surtout été mis en évidence chez les patients présentant un VEMS très abaissé (71).

d. Syndrome emphysème fibrose

Le syndrome emphysème fibrose est défini par la coexistence de lésions pulmonaires emphysémateuses prédominantes dans les sommets et de lésions interstitielles fibrosantes prédominantes dans les bases (72). Il est une cause classique, bien que rare, d'aggravation des échanges gazeux chez le BPCO. Il est caractérisé par des volumes pulmonaires relativement préservés proportionnellement à l'étendue des lésions emphysémateuses et interstitielles pulmonaires (73) et d'un DLCO plus faible proportionnellement au degré d'atteinte interstitielle (74). Il se complique fréquemment d'une hypertension pulmonaire qui est associée à une mortalité plus élevée (75).

L'évolution est généralement défavorable avec une espérance de vie réduite, comparable à celle des fibroses pulmonaires idiopathiques (75).

4. Hypoxémie et pronostic de la BPCO

L'hypoxémie chronique est associée à un plus mauvais pronostic chez les patients BPCO (76). L'évolution peut être différente d'un patient à l'autre et un déclin annuel de la PaO₂ de 3mmHg est associé à un sur-risque d'insuffisance respiratoire chronique à 6 ans (77). Chez les patients traités par oxygénothérapie de longue durée, la sévérité de l'hypoxémie est corrélée avec une surmortalité à 1 an (78). De même chez des patients hypercapniques chroniques, la sévérité de l'hypoxémie est corrélée à une surmortalité à 4 ans (79).

IV. Objectifs

L'hypoxémie est multifactorielle chez le patient BPCO et de nombreuses comorbidités peuvent induire une aggravation de celle-ci.

L'objectif de notre étude est de décrire rétrospectivement les caractéristiques cliniques et radiologiques d'une cohorte de patients suivis au CHU de Strasbourg présentant une hypoxémie sévère associée à une BPCO modérée, sans comorbidité significative expliquant la profondeur de cette hypoxémie. Nous souhaitons les comparer avec des patients présentant un degré d'hypoxémie similaire et une obstruction plus sévère afin de déterminer des hypothèses physiopathologiques expliquant le phénotype observé.

V. Matériel et méthode

1. Population

Nous avons collecté rétrospectivement les données cliniques, physiques et radiologiques de 7 patients présentant les critères d'inclusion suivant :

- 1) Une hypoxémie sévère définie par une PaO_2 inférieure à 60mmHg, mesurée au repos, sur deux échantillons pris à 3 semaines d'intervalle, à distance d'une exacerbation
- 2) Une BPCO légère ou modérée définie par un VEMS supérieur ou égal à 50% de la valeur prédite et un rapport VEMS/CVF inférieur à 0,7.

Nous avons exclu les patients présentant une autre cause d'hypoxémie sévère comme :

- 1) Une hypertension pulmonaire modérée à sévère, définie par une mesure de pression artérielle pulmonaire moyenne mesurée par cathétérisme cardiaque droit (PAPm) supérieure à 30mmHg au repos.
- 2) Une pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante.

3) Une insuffisance cardiaque gauche.

4) Une autre pathologie obstructive pulmonaire comme un asthme, une dilatation des bronches.

5) une atteinte post embolique

Nous les avons comparés à 14 patients ayant réalisé un bilan pré-transplantation pulmonaire à Strasbourg entre 2016 et 2018, atteints de BPCO, et présentant les mêmes critères d'exclusion à l'exception de l'hypertension pulmonaire. Les données ont été anonymisées conformément aux recommandations de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

2. Recueil des données

Les données démographiques, physiques et l'historique de la consommation tabagique ont été recueillis. Les résultats des tests fonctionnels respiratoires ont été recueillis selon les normes de l'European Respiratory Society (ERS). Les résultats des TM6, les scores de dyspnée d'effort utilisant l'échelle du "modified medical research council" (mMRC) ont été colligés. Les données obtenues grâce aux échographies cardiaques transthoraciques et les cathétérismes cardiaques droits ont été recueillis. Lorsque qu'ils étaient disponibles les résultats des échographies transthoraciques avec épreuve de contraste et les résultats des tests en FiO₂ en 100% ont été recueillis.

3. Mesures scannographiques de l'emphysème et des petits vaisseaux pulmonaires

Nous avons utilisé les données acquises par scanner thoracique hélicoïdal, avec une acquisition à une tension à 120kV, avec autorégulation des milliampères. Nous avons réalisé des reconstructions millimétriques et supra-millimétriques en filtre parenchymateux et médiastinal.

Toutes les données sont transmises par CD en format DICOM. Nous avons utilisé la méthode décrite ici (80) pour extraire des informations sur la densité d'emphysème et de la vascularisation pulmonaire. Les étapes du traitement d'image sont illustrées par la figure 3. Nous avons sélectionné trois coupes horizontales : environ 1cm au-dessus de la crosse aortique (Coupe haute), environ 1cm en dessous de la carène (Coupe moyenne) et 1cm environ en dessous de la veine pulmonaire droite (Coupe basse). Nous avons utilisé un logiciel de traitement semi-automatique d'image (ImageJ, version 1.8.0 un logiciel public disponible ici <https://imagej.nih.gov/ij/>). Nous avons déterminé le pourcentage d'emphysème dans chaque coupe (Emph haut, Emph moy, Emph bas) de la manière suivante : nous avons transformé l'image en image binaire grâce à la fonction « threshold » en sélectionnant tous les pixels inférieurs à -920UH, puis nous avons déterminé la surface de l'emphysème en additionnant la surface de l'ensemble des particules de circularité comprise entre 0 et 1 grâce à la fonction « analyse particule », nous avons enfin rapporté cette surface totale à la surface pulmonaire mesurée via la fonction « wand tracing tool » avec une tolérance de 180 à 250 selon les images. Nous avons déterminé la surface pulmonaire occupée par des vaisseaux pulmonaires sous segmentaires, c'est-à-dire ayant une surface inférieure à 5mm^2 (CSA 0-5 haut, moy et bas) et segmentaires, c'est-à-dire ayant une surface comprise entre 5 et 10mm^2 (CSA 5-10 haut, moy, bas) en pourcentage de la surface pulmonaire totale de la coupe considérée. Pour cela nous avons utilisé la technique décrite ici (80). Nous avons transformé l'image en image binaire en sélectionnant tous les pixels de densité supérieure à -720 UH grâce à la fonction « threshold », puis nous avons utilisé la fonction « analyse particule » pour déterminer la surface totale occupée par les particules de 0 à 5mm^2 et 5 à 10mm^2 en réglant la circularité entre 0.9 et 1. Nous avons déterminé des rapports entre les pourcentages d'emphysème et les pourcentages des vaisseaux pour chaque coupe et pour chaque classe de surface de vaisseau (E/CSA). Nous avons recherché un gradient entre les coupes inférieures et supérieures en soustrayant les pourcentages

d'emphysème (E Gradient), les pourcentages de surface de vaisseau (CSA Gradient) et les rapports E/CSA (E/CSA Gradient). Enfin nous avons comparé les moyennes des valeurs précédemment décrites sur l'ensemble des trois coupes.

4. Statistiques

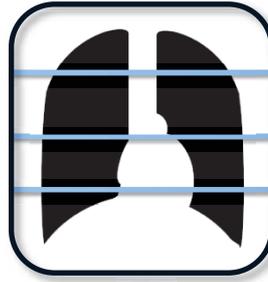
Une analyse descriptive a été effectuée sur l'ensemble de la population et par groupe (cas et contrôles). Les variables continues ont été exprimées en médianes et interquartiles ou moyennes et écarts-types selon la distribution (test de Shapiro-Wilk) et les variables qualitatives exprimées en nombres et en pourcentages.

Des analyses ont été réalisées pour comparer les caractéristiques entre les deux groupes. Les paramètres qualitatifs ont été comparés à l'aide des tests Chi-2. Les paramètres quantitatifs ont été comparés en utilisant un test de Student ou un test non paramétrique de Mann-Whitney-Wilcoxon selon la distribution.

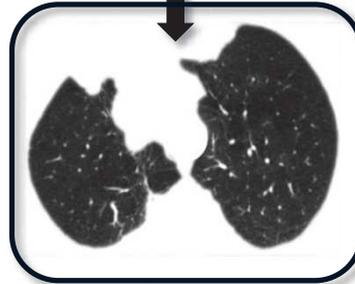
Des tests de corrélation ont été réalisés par la méthode de Pearson ou de Spearman selon la distribution. Les intervalles de confiance à 95% de ces corrélations ont été calculés par méthode bootstrap à 1000 répliques.

Tous les tests étaient bilatéraux. Une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme significative. L'analyse a été effectuée en utilisant la version 3.5.1 (2018-07-02) du logiciel R (R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

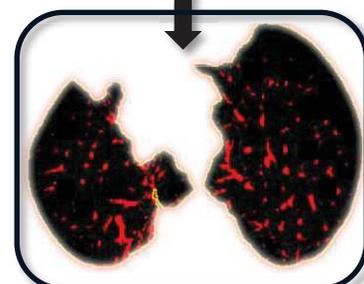
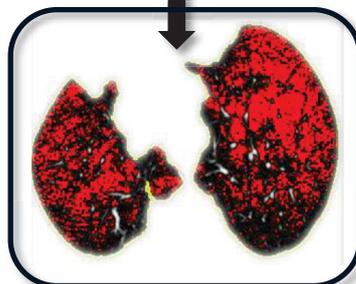
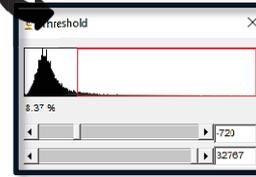
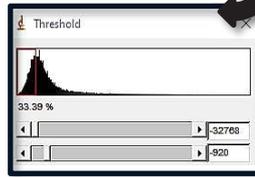
Étape 1 : Choix du niveau de coupe



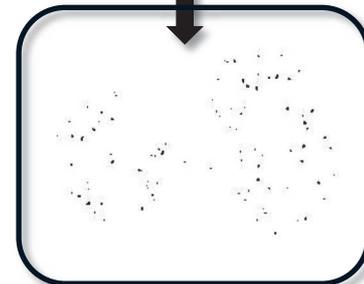
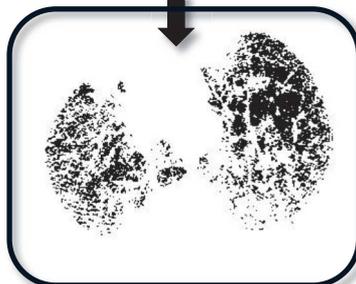
Étape 2 : Sélection du parenchyme



Étape 3 : Sélection par «seuil»



Étape 4 : Quantification



Emphysème :
Pixels < -920 UH

Vascularisation
Pixels > -720 UH

Figure 3 : Description de la technique utilisée pour lors du traitement scannographique

(Légende : UH : Unité Hounsfield)

VI. Résultats

1. Caractéristique des populations

Les caractéristiques des 7 cas sont présentées dans le tableau 1. Les moyennes des données recueillies dans les deux groupes sont présentées dans le tableau 2. Nous avons inclus 21 patients, 7 dans le groupe étudié et 14 dans le groupe contrôle. La moyenne d'âge des cas était de 65 ± 10 ans, celle du groupe contrôle était de 61 ± 4 ans. L'indice de masse corporel (IMC) moyen des cas était de 25.7 ± 4.1 kg/m², celui du groupe contrôle était de 24.4 kg/m². Le nombre moyen de paquet-année (PA) fumé des cas était de 36 ± 29 PA, un patient ne présentait pas de tabagisme actif mais présentait un déficit en alpha 1 antitrypsine. Celui du groupe contrôle était de 45 ± 16 PA. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes sur ces mesures.

2. Capacités fonctionnelles

Les résultats des TM6, la dyspnée mesurée sur l'échelle mMRC sont présentés dans le tableau 2. Les cas présentaient une dyspnée importante avec une médiane de 4 [3 ;4] sur l'échelle mMRC, sans différence statistiquement significative par rapport au groupe contrôle : 4 [4 ;4] (p=0.18). Les cas présentaient une réduction modérée de la distance parcourue au TM6, avec une distance parcourue moyenne de 379 ± 51 m, une moyenne de $71 \pm 11\%$ de la distance théorique, alors que le groupe contrôle avait une réduction plus importante de la distance parcourue avec une moyenne 245 ± 131 m et de $43 \pm 22\%$ theo, la différence était statistiquement significative (p=0,003 et p=0.001). L'ensemble de la population présentait une désaturation durant le TM6 ($6.7 \pm 4.5\%$) sans différence statistiquement significative entre les deux groupes (p=0.47).

L'ensemble de la population présentait une dyspnée marquée en fin de TM6 sur l'échelle de Borg (5.8 ± 2.3) sans différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p = 0.91$).

	S	IMC	TM6 (m)	mMRC	PA	paO2 (mmHg)	paCO2 (mmHg)	pH	GOLD	VEMS (%)	VEMS/ CVF	CPT (%)	VR/ CPT	DLCO (%)	PAPm (mmHg)
C1	H	24,4	420	2	40	53,4	25,5	7,50	I	73	42	119	41	25	21
C2	H	21,2	469	4	80	60	38	7,44	I	76	58	100	34	20	23
C3	H	27,4	380	4	25	53	35	7,43	I	83	68	100	34	55	
C4	H	32,4	350	3	70	57	31	7,47	II	58	57	103	51	40	19
C5	H	22,2	324	3	20	59	32	7,45	II	51	36				20
C6	H	23,1	333	4	0	48	27	7,47	I	87	53	107	34	29	26
C7	H	29,3	375	2	20	55	32	7,45	II	68	50	112	50	60	18

Tableau 1 : Caractéristiques des cas

(Légendes : S : Sexe ; IMC : Indice de masse corporelle ; TM6 : test de marche de 6min ; PA : nombre de paquet-année ; PaO2 : pression partielle artérielle en oxygène ; PaCO2 : pression partielle artérielle en dioxyde de carbone ; VEMS : volume expiratoire maximum par seconde en pourcentage de la théorique ; CPT : capacité pulmonaire totale en pourcentage de la théorique ; VR : volume résiduel ; DLCO % : pourcentage de la mesure du transfert de l'oxyde de carbone théorique ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne)

	Total (n=21)	Cas (n= 7)	Contrôle (n=14)	p
Age (ans)	62 ± 7	65 ± 10	61 ± 4	0,36
Poids (kg)	69 [62; 82]	72 [64,5; 95]	67,5 [62,5; 80,7]	0,41
Taille (cm)	173 ±7	175 ± 8	173 ± 6	0,65
IMC (kg/m ²)	24,9 ± 3,9	25,7 ± 4,1	24,4 ± 3,9	0,5
PA (n)	42 ± 21	36 ± 29	45 ± 16	0,48
Dyspnée (mMRC)	4 [3; 4]	4 [3; 4]	4 [4; 4]	0,18
TM6 (%theo)	52 ±23	71 ± 11	43 ± 22	0,001*
TM6 (m)	290 ± 127	379 ± 51	245 ± 131	0,003*
TM6 Désat (%)	6,7 ± 4,5	8,2 ± 5,3	6,2 ± 4,2	0,47
TM6 (Borg)	5,8 ± 2,3	6,0 ± 2,6	5,8 ± 2,3	0,91
pH	7,42 ± 0,04	7,46 ± 0,02	7,40 ± 0,03	0,0003*
PaO ₂ (mmHg)	57 ± 8	55 ± 4	58 ± 10	0,42
PaCO ₂ (mmHg)	40 ± 10	31 ± 4	45 ± 9	0,0002*
AaO ₂ (mmHg)	42 ± 16	53 ± 8	37 ± 16	0,006*

Tableau 2 : Données physiques et gazométriques

(Légendes : IMC : indice de masse corporelle, PA : consommation de tabac en paquet/année, mMRC : dyspnée selon l'échelle modified Medical Research Council, TM6 % : pourcentage de la distance parcourue au test de marche de 6 min par rapport à la distance théorique, TM6 m : distance parcourue au test de marche de 6 minutes, TM6 Borg : dyspnée sur échelle de Borg en fin de test de marche, PaO₂ : pression partielle artérielle en oxygène, PaCO₂ : pression partielle artérielle en dioxyde de carbone, Aa O₂ : gradient alvéolo-artériel en oxygène)

3. Gazométrie artérielle

Les résultats des gazométries de repos sont présentés dans le tableau 2. Tous les cas présentaient une hypocapnie et une alcalose aux gaz du sang avec une PaCO₂ moyenne à 31 ± 4mmHg, inférieure à la PaCO₂ moyenne du groupe contrôle (45 ± 9 mmHg), statistiquement significative (p = 0.0002) et un pH moyen à 7.46 ± 0.02 plus faible que le pH moyen du groupe contrôle (7.4 ± 0.03), statistiquement significatif (p=0.0003). Les deux groupes présentaient une élévation du gradient alvéolo-artériel avec une moyenne 53 ± 8mmHg chez les cas, nettement plus élevée que chez le groupe contrôle (37± 16mmHg) avec une différence statistiquement significative (p = 0.006).

L'ensemble de la population présentait une hypoxémie modérément sévère avec une moyenne de PaO₂ à 57 ± 8mmHg sans différence statistiquement significative entre les deux groupes (p=0.42).

4. Épreuves fonctionnelles respiratoires

Les résultats des épreuves fonctionnelles respiratoires sont présentés dans le tableau 3. Bien que présentant un syndrome obstructif, les cas présentaient une altération des volumes respiratoires modérée inférieure à celle du groupe contrôle (figure 4), avec une différence statistiquement significative au niveau de la CVF (110 ± 32%theo vs 55 ± 18%theo, p=0.00004), du VEMS (73%theo [63; 79] vs 18%theo [16; 22], p=0.0003), du VEMS/CVF (52 ± 11 vs 29 ± 8, p=0.0005) et du DEM 25-75 (23%theo [22; 39] vs 6,5%theo [5; 10], p=0,0004). Les cas présentaient une distension thoracique inférieure à celle du groupe contrôle avec une différence statistiquement significative : (CRF : 126 ± 16%theo vs 186 ± 26%theo) (p=0.00002) ; VR : 120 ± 28%theo vs 229 ± 45%theo, p=0.00001 ; CPT : 107 ± 8%theo, 120 ± 15%theo, p=0.02 ; VR/CPT 102 ± 22%theo vs 183 ± 24%theo, p=0.02). Les résistances des voies aériennes (RAW)

étaient plus faibles chez les cas (71%theo [56; 81]) par rapport au groupe contrôle (294%theo [246; 428],) avec une différence statistiquement significative ($p= 0.0002$).

Malgré cette atteinte modérée sur le plan de débits expiratoires, les cas présentaient un trouble de la diffusion marqué avec un DLCO moyen à $38,2 \pm 16,4\%$ theo et un DLCO / VA de $43,7 \pm 19,6\%$ theo, sans différence statistiquement significative par rapport au groupe contrôle ($p=0.82$ et $p=0.49$) (figure 5).

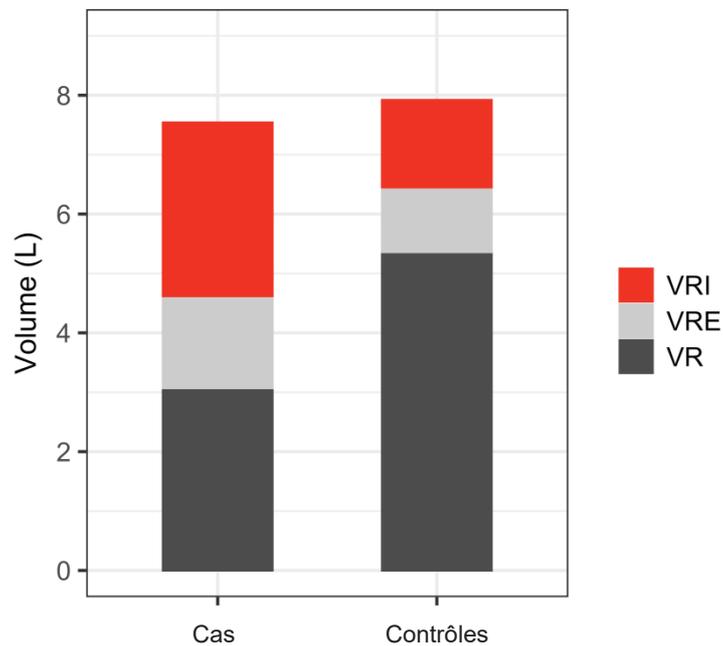


Figure 4 : Représentation des volumes pulmonaires moyens des cas et du groupe contrôle

(Légendes : VRI : volume de réserve inspiratoire, VRE : volume de réserve expiratoire, VR : volume résiduel)

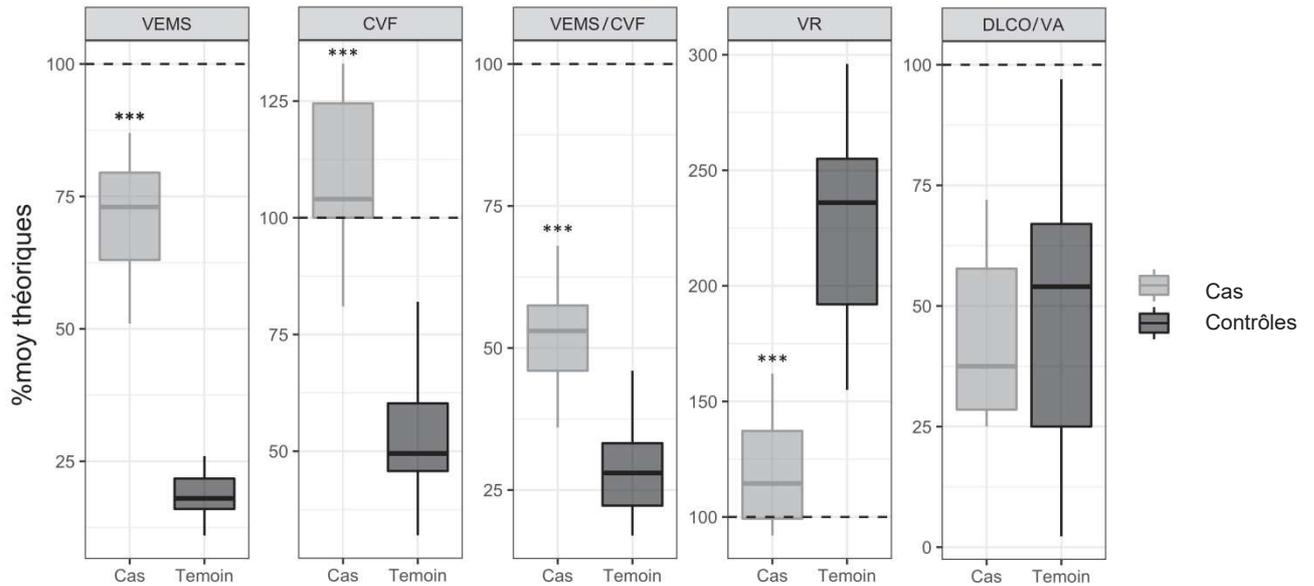


Figure 5 : Box plot des volumes pulmonaires et du DLCO des cas et du groupe contrôle

(Légendes : VEMS : volume expiratoire maximum par seconde, CVF : capacité résiduelle fonctionnelle, VR : volume résiduel, DLCO/VA : capacité de diffusion du monoxyde d'azote rapporté au volume alvéolaire)

5. Calculs de shunt en oxygène pur

Nous avons recueilli les données issues de 4 mesures de PaO_2 en fraction inspiré d'oxygène à 100% (FiO_2 100%). Les pourcentages de shunt calculés pour 3 patients étaient de 16%, 18% et 22% (Tableau 4).

6. Echocardiographie et épreuve de contraste

Tous les cas avaient réalisé une ETT avec épreuve de contraste réalisée par injection de bulles (Tableau 5). Il a été mis en évidence un passage de bulles tardif mineur chez 2 d'entre eux. Un cas présentait un foramen ovale perméable mis en évidence mais avec passage de bulles exclusivement après manœuvre de Valsalva.

	Total (n=21)	Cas (n= 7)	Contrôle (n=14)	p
CVF (%theo)	73 ± 32	110 ± 18	55 ± 18	0,00004*
VEMS (%theo)	22 [17; 58]	73 [63; 79]	18 [16; 22]	0,0003*
VEMS/CVF	36 ± 14	52 ± 11	29 ± 8	0,0005*
DEM 25-75 (%theo)	10 [6; 22]	23 [22; 39]	6,5 [5; 10]	0,0004*
CRF (%theo)	167 ± 37	126 ± 16	186 ± 26	0,00002*
VRE (%theo)	88 ± 38	113 ± 34	78 ± 35	0,07
VR (%theo)	194 ± 65	120 ± 28	229 ± 45	0,00001*
CPT (%theo)	115 ± 14	107 ± 8	120 ± 15	0,02*
VR/CPT (%theo)	157 ± 45	102 ± 22	183 ± 24	0,00002*
RAW (%theo)	263 [101; 399]	71 [56; 81]	294 [246; 428]	0,0002*
DLCO (%theo)	39,5 ± 17,9	38,2 ± 16,4	40,1 ± 19,1	0,82
DLCO/VA (%theo)	49,0 ± 25,3	43,7 ± 19,6	51,5 ± 27,9	0,49

Tableau 3 : Epreuves fonctionnelles respiratoires

(Légendes : CVF % : pourcentage de la capacité vitale normale, VEMS % : pourcentage du volume expiratoire maximum par seconde normal, DEM 25-75 % : pourcentage du débit expiré moyen entre 25 et 75% du volume expiré, CRF % : pourcentage de la capacité vitale forcée normale, VRE % : pourcentage du volume de réserve expiratoire normal, VR % : pourcentage du volume de réserve normal, CPT % : pourcentage de la capacité pulmonaire totale normale, RAW % : pourcentage de la résistance des voies aériennes normale, DLCO % : pourcentage de la mesure du transfert de l'oxyde de carbone normale, DLCO/VA % : pourcentage de la mesure du transfert de l'oxyde de carbone normale sur ventilation alvéolaire)

	PaO2 (mmHg)	Shunt calculé (%)
C1	371	16
C4	286	
C6	302	18
C7	565	22

Tableau 4 : Shunt calculés en FiO2 100%

(Légendes : PaO2 : pression partielle artérielle en oxygène sous FiO2= 1)

	Epreuve de contraste à l'échocardiographie transthoracique
C1	Négative
C2	Shunt intra-pulmonaire mineur
C3	Shunt intra-cardiaque mineur après manœuvre de Valsalva
C4	Négative
C5	Négative
C6	Shunt intra-pulmonaire mineur
C7	Négative

Tableau 5 : Résultats des épreuves de contraste à l'échocardiographie transthoracique

7. Données cardiologiques et hémodynamiques

Les données sont présentées dans le tableau 6. Le taux de brain natriuretic peptid (BNP) ne présentait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes (18pg/mL [7; 29] vs 29pg/mL [14; 58], $p=0,23$). La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) mesurée par échocardiographie transthoracique (ETT) ne présentait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($67,4 \pm 7,0\%$ vs $67,1 \pm 7,4\%$, $p= 0,92$). Les deux groupes présentaient un rapport E/A inférieur à 1, en faveur d'une dysfonction diastolique sans différence statistiquement significative entre les deux groupes (0,9 [0,7; 0,9] vs 0,8 [0,7; 0,8], $p=0,22$).

Les cas présentaient une PAPm moyenne de 20,5 mmHg [19,2; 22,5] sans différence statistiquement significative par rapport au groupe contrôle (26 mmHg [21,2; 27,7], $p=0,07$). Les cas présentaient un index cardiaque (IC) de $2,9\text{L}/\text{min}/\text{m}^2 \pm 0,4$ sans différence statistiquement significative par rapport au groupe contrôle ($3,3\text{L}/\text{min}/\text{m}^2 \pm 0,5$, $p=0,19$). Les résistances vasculaires pulmonaires ne présentaient pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($170\text{ dynes}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ [144; 263] vs $224\text{ dynes}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ [185; 231], $p=0,64$)

	Total (n=21)	Cas (n= 7)	Contrôle (n=14)	p
BNP (pg/mL)	26 [13,7; 48,7]	18 [7; 29]	29 [14; 58]	0,23
FEVG (%)	67,2 ± 7,1	67,4 ± 7,0	67,1 ± 7,4	0,92
E/A	0,8 [0,7; 0,9]	0,9 [0,7; 0,9]	0,8 [0,7; 0,8]	0,22
E/E'	6,9 ± 1,8	7,2 ± 2,9	6,7 ± 1,6	0,73
PAPm (mmHg)	24,5 [20; 26,2]	20,5 [19,2; 22,5]	26 [21,2; 27,7]	0,07
PAPs (mmHg)	35 [30; 40,5]	33 [32 ;35]	37 [30 ;41]	0,61
PAPd (mmHg)	15,8 ±3,6	13,2 ±2,9	16,8 ± 3,4	0,055
PAPo (mmHg)	7,9 ± 3,2	6,2 ± 2,1	8,6 ± 3,3	0,066
IC (L/min/m2)	3,2 ± 0,5	2,9 ± 0,4	3,3 ± 0,5	0,19
RVP (dynes.s.cm-5)	222 [157;147]	170 [144;263]	224 [185;231]	0.64

Tableau 6 : Données échocardiographiques et hémodynamiques.

(Légendes : BNP : Brain natriuretic peptid, FEVG : fraction éjection ventricule gauche, E/A : Flux mitral passif sur flux actif, E/E' : Flux mitral passif sur doppler tissulaire mitral, PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne, PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique, PAPd : pression artérielle moyenne diastolique, PAPO : pression artérielle moyenne d'occlusion, IC : index cardiaque, RVP : résistances vasculaires pulmonaires, * : p<0.05)

8. Analyse des scanners thoraciques

a. Emphysème

Les données sont rapportées dans le tableau 7. Le groupe des cas et le groupe contrôle présentaient un pourcentage d'emphysème respectivement de $67.7 \pm 16.8\%$ et de $58.5 \pm 16.3\%$ en haut (Emph Haut), de $47,6 \pm 10,6\%$ et $50,04 \pm 12,1\%$ dans les coupes moyennes (Emph Moy) sans différence statistiquement significative entre les deux groupes.

En revanche, nous avons retrouvé une différence statistiquement significative ($p=0,0015$) entre le pourcentage d'emphysème dans les coupes basses pulmonaires (Emph bas) des cas et du groupe contrôle avec respectivement $27,2 \pm 10,5\%$ et $47,4 \pm 11,9\%$. De même nous avons retrouvé une différence statistiquement significative ($p=0,00006$) entre le gradient entre Emph bas et Emph haut des cas ($-40,48 \pm 9,0\%$) et du groupe contrôle ($-11,04 \pm 17,3\%$).

La moyenne des emphysèmes sur les 3 coupes (Emph moy) ne présentait pas de différence statistiquement significative.

b. Vascularisation

Les données sont rapportées dans le tableau 7. Le pourcentage de la surface pulmonaire occupée par les vaisseaux de 0 à 5mm^2 (CSA 0-5) et de 5 à 10mm^2 (CSA 5-10) ne présentait pas de différence statistiquement significative entre le groupe des cas et le groupe contrôle sur les 3 coupes testées. La différence entre le CSA 0-5 et le CSA 5-10 des coupes inférieures par rapport aux coupes supérieures (CSA 0-5 Gradient et CSA 5-10 Gradient) n'étaient pas statistiquement significative entre le groupe des cas et le groupe contrôle ($p=0.65$ et $p=0.37$). Les moyennes des pourcentages de surfaces vasculaires (moy CSA 0-5 et moy CSA 5-10) ne présentaient pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p=0.17$ et $p=0.64$).

c. Rapports emphysème sur vascularisation

L'ensemble des données sont rapportées dans le tableau 7. Un rapport d'emphysème sur vascularisation bas correspond à des zones avec peu d'emphysème et/ou beaucoup de vascularisation. Un rapport emphysème sur vascularisation élevé correspond à une zone avec beaucoup d'emphysème et/ou peu de vascularisation.

Les moyennes des rapports des pourcentages d'emphysème haut moyens et bas sur les pourcentages de vaisseaux compris entre 0 à 5mm² (moy E/CSA 0-5) présentaient une différence statistiquement significative entre le groupes des cas (45 [39;58]) et le groupe contrôle (75 [57;104]) (p=0.04). Les rapports des pourcentages d'emphysème sur les pourcentages de surface des vaisseaux compris entre 0 à 5mm² sur les coupes basses (E/CSA 0-5 bas) présentaient une différence statistiquement significative entre le groupe cas (27,2 ± 10,5) et le groupe contrôle (47,4 ± 11,9) (p=0.0056). Les rapports des pourcentages d'emphysème sur les pourcentages de surface des vaisseaux compris entre 5 à 10m² sur les coupes basses (E/CSA 5-10 bas) étaient plus bas dans le groupe cas (17,6 [16,5;30,3]) que dans le groupe contrôle (70,6 [42,1;85,1]) sans atteindre le seuil de significativité (0,07).

	Mesures	Total (n=21)	Cas (n= 7)	Contrôle (n=14)	p
Vascularisation	CSA 0-5 Haut (%)	0,86 [0,50; 1,07]	0,90 [0,88; 1,08]	0,68 [0,46; 1,03]	0,22
	CSA 0-5 Moy (%)	0,89 [0,73;1,43]	0,93 [0,88;1,52]	0,83 [0,44;1,03]	0,2
	CSA 0-5 Bas (%)	0,91 [0,57; 1,43]	1,09 [0,81;1,59]	0,68 [0,46;1,01]	0,22
	CSA 5-10 Haut (%)	0,21 ± 0,14	0,19 ± 0,14	0,21 ± 0,13	0,74
	CSA 5-10 Moy (%)	0,15 ± 0,94	0,12 ± 0,10	0,16 ± 0,90	0,43
	CSA 5-10 Bas (%)	0,16 ± 0,10	0,15 ± 0,09	0,16 ± 0,11	0,83
	CSA 0-5 Gradient (%)	-0,049 ± 0,33	-0,0046 ± 0,301	-0,072 ± 0,35	0,65
	CSA 5-10 Gradient (%)	-0,051 ± 0,12	-0,04 ± 0,138	-0,055 ± 0,12	0,37
	Moy CSA 0-5 (%)	0,91 [0,67;1,23]	0,96 [0,87; 1,43]	0,87 [0,47; 1,05]	0,17
	Moy CSA 5-10 (%)	0,17 ± 0,08	0,16 ± 0,07	0,17 ± 0,09	0,64
Emphysème	Emph Haut (%)	61,5 ± 16,8	67,7 ± 17,3	58,5 ± 16,3	0,26
	Emph Moy (%)	49,2 ± 11,4	47,6 ± 10,6	50,04 ± 12,1	0,64
	Emph Bas (%)	40,7 ± 14,8	27,2 ± 10,5	47,4 ± 11,9	0,0015*
	Emph Gradient (%)	-20,8 ± 20	-40,48 ± 9,0	-11,04 ± 17,3	0,00006*
	Moy Emph (%)	50,49 ± 9,73	47,5 ± 7,3	52,0 ± 10,6	0,28
Ratio Emphysème / Vascularisation	E/CSA 0-5 Haut	82,4 [51,5; 538,2]	61,1 [52,2; 99,6]	83,5 [50,0; 138,8]	0,64
	E/CSA 0-5 Moy	47,7 [34,2;88,2]	40,0 [32,9;48,5]	64,2 [36,0;106,5]	0,2
	E/CSA 0-5 Bas	40,7 ± 14,8	27,2 ± 10,5	47,4 ± 11,9	0,0056*
	E/CSA 5-10 Haut	318,8 [195,7; 538,2]	385,4 [267,6; 536,3]	305,0 [137,8; 521,0]	0,31
	E/CSA 5-10 Moy	316,0 [167,3;626,3]	339,5 [193,6;836,0]	316,0 [171,1;393,6]	0,7
	E/CSA 5-10 Bas	52,1 [20,4;82,7]	17,6 [16,5;30,3]	70,6 [42,1;85,1]	0,07
	E/C 0-5 Gradient	-27,10 [-75,30;3,30]	-36,36 [-59,4;-30,52]	-5,90 [-83,35;7,40]	0,13
	Moy E/CSA 0-5	60 [45;88]	45 [39;58]	75 [57;104]	0,04*
	Moy E/CSA 5-10	314 [221;469]	386 [227;628]	304 [211;429]	0,54

Tableau 7 : Analyse scannographique

(Légendes : CSA 0-5 Haut, Moy, Bas (%) : pourcentage de surface pulmonaire occupée par les vaisseaux de surface comprise entre 0 et 5 mm² sur les coupes hautes, moyennes et basses ; CSA 5-10 Haut, Moy, Bas (%) : pourcentage de surface pulmonaire occupée par les vaisseaux de surface comprise entre 5 à 10 mm² sur les coupes hautes, moyennes et basses ; CSA 0-5 Gradient % : différence entre CSA 0-5 bas et CSA 0-5 haut ; CSA 5-10 Gradient % : différence entre CSA 5-10 bas et CSA 5-10 haut ;

Suite des légendes :

Emph haut, moy, bas (%) : pourcentage de surface pulmonaire de densité inférieure à - 920 UH ;
 Emph Gradient : différence entre Emph bas et Emph haut ; E/CSA 0-5 haut, moy et bas : rapport des pourcentages d'emphysème sur les pourcentages de surface des vaisseaux compris entre 0 et 5 mm² sur les coupes hautes, moyennes et basses ; E/CSA 5-10 haut, moy, bas, rapport des pourcentages d'emphysème sur les pourcentages de surface des vaisseaux compris entre 5 à 10 mm² sur les coupes hautes, moyennes et basses ; Moy Emph : Moyenne des emphysèmes haut, moyen et bas ; Moy 0-5 : moyenne entre CSA 0-5 bas, moyen et haut ; Moy 5-10 : moyenne entre CSA 5-10 bas, moyen et haut ; * : $p < 0.05$).

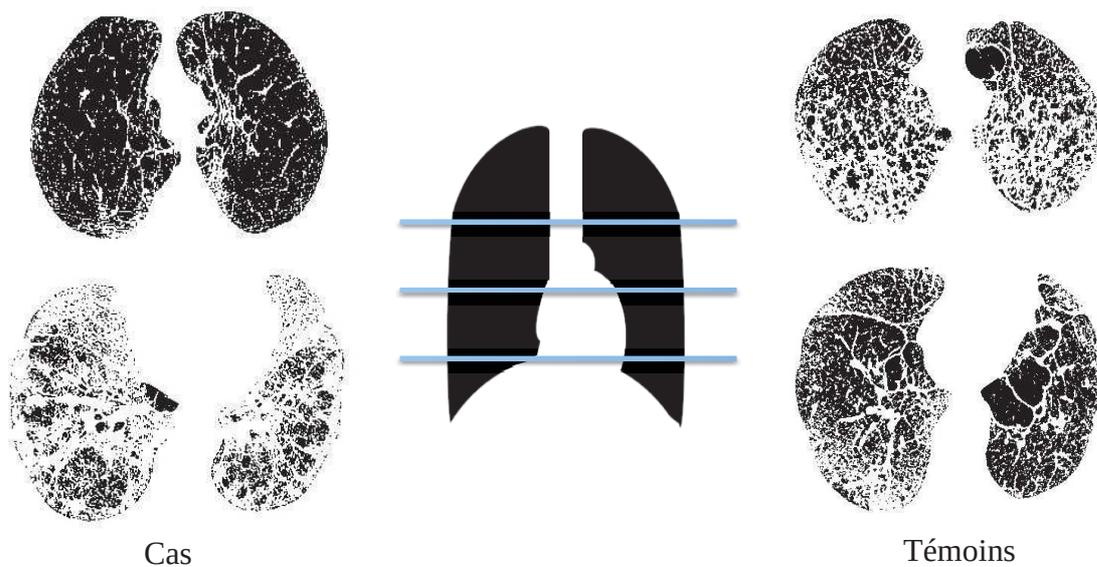


Figure 6 : Exemple de résultats obtenus avec ImageJ entre un cas et un témoin, au niveau d'une coupe apicale en haut et d'une coupe basale en bas

9. Corrélations

Nous avons recherché les corrélations entre les différentes variables recueillies au sein de la population totale à l'aide d'une matrice de corrélation (Figure 7). Nous avons mis en évidence une corrélation négative entre le pourcentage d'emphysème dans les coupes hautes (Emph haut) et la PaO₂ mesurée aux gaz du sang ($r = -0.51$; $p = 0.02$) (Figure 8). Nous avons retrouvé une corrélation négative entre le CSA 0-5 bas et la PaCO₂ ($r = -0.45$; $p = 0.04$) (Figure 9). Nous avons retrouvé une corrélation positive entre le gradient d'emphysème (Emph Gradient) et la PaCO₂ ($r = 0.59$; $p = 0.005$) (figure 10). Nous avons retrouvé une corrélation positive entre le pourcentage d'emphysème dans les coupes moyennes (Emph moy) et le nombre de paquet-année fumés par les sujets ($r = 0.55$; $p = 0.009$) (figure 11). Nous avons retrouvé une corrélation négative entre le pourcentage d'emphysème dans les coupes basses (Emph bas) et le la distance parcourue au TM6 en pourcentage de la distance théorique ($r = -0.54$; $p = 0.01$) (figure 12). Nous avons retrouvé une corrélation négative entre le gradient d'emphysème et le VEMS ($r = -0.72$; $p < 0.001$) (figure 13).

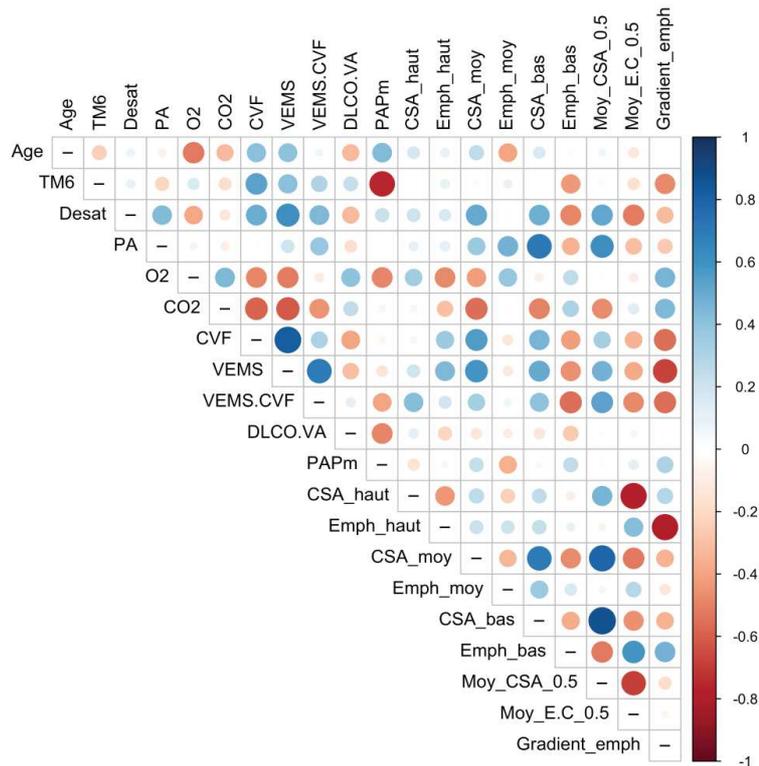


Figure 7 : Matrice de corrélation de Spearman. Les couleurs des cercles correspondent aux valeurs de rho sur l'échelle de droite, les surfaces à la valeur du p.

(Légendes : TM6 : test de marche de 6 min, Desat : désaturation au TM6, PA : paquet-année ; O₂ : PaO₂ ; CO₂ : PaCO₂ ; CVF : capacité vitale forcée ; VEMS : volume expiratoire maximum par seconde ; DLCO.VA : capacité de diffusion du monoxyde de carbone rapportée au volume alvéolaire ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; CSA_haut : vascularisation des coupes supérieures ; Emph_haut : pourcentage d'emphysème dans les coupes supérieures ; CSA_moy : vascularisation des coupes moyennes ; Emph_moy : pourcentage d'emphysème des coupes moyennes ; CSA_bas : vascularisation des coupes basses ; Emph_bas : pourcentage d'emphysème des coupes basses ; Moy_CSA_0.5 : moyenne des vascularisation hautes moyennes et basses de 0 à 5mm² ; moy_E.C_0.5 : moyenne des rapports emphysème / vascularisation des vaisseau de 0 à 5mm² ; Gradient_emph : différence entre le pourcentage d'emphysème dans les coupes basses et les coupes hautes).

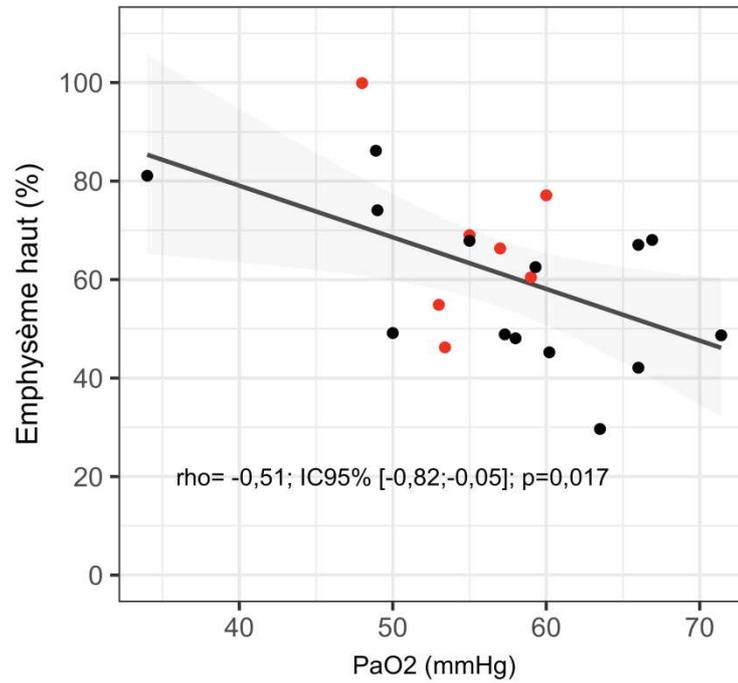


Figure 8 : Corrélation entre le pourcentage d'emphysème dans les coupes hautes et la PaO₂
(Points rouges : Cas, Points noirs : Contrôles)

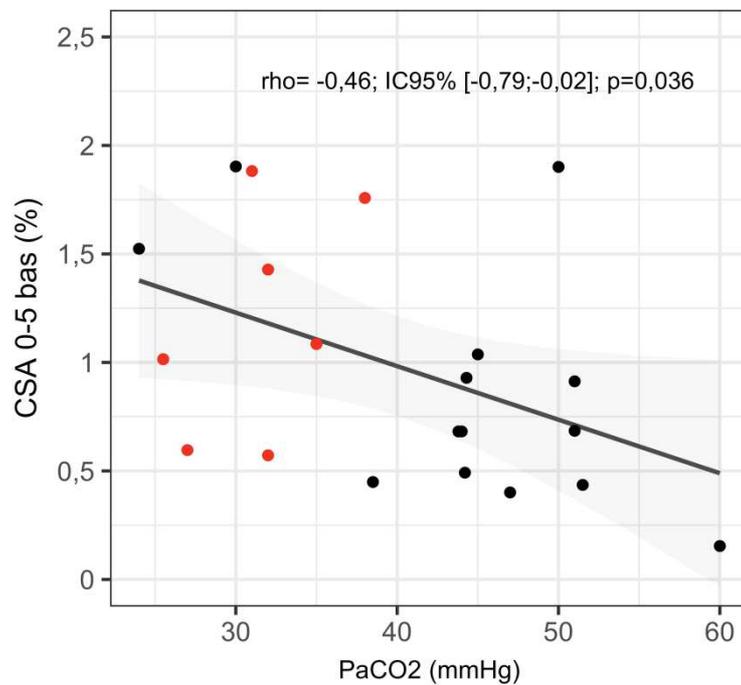


Figure 9 : Corrélation entre la surface des vaisseaux de 0 à 5mm² sur les coupes basses (CSA<5 bas) et la PaO₂ (Points rouges : Cas, Points noirs : Contrôles)

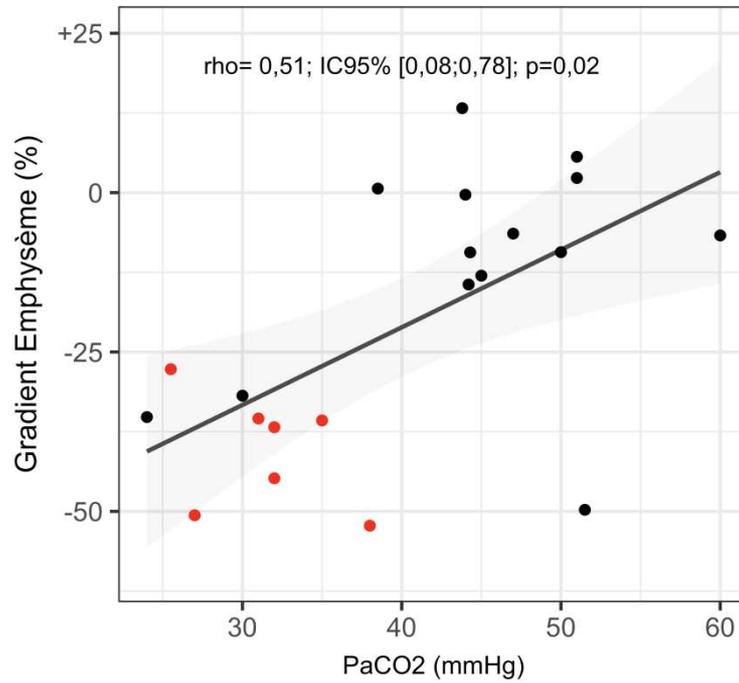


Figure 10 : Corrélation entre le gradient d'emphysème et la PaCO₂ (Points rouges : Cas, Points noirs : Contrôles)

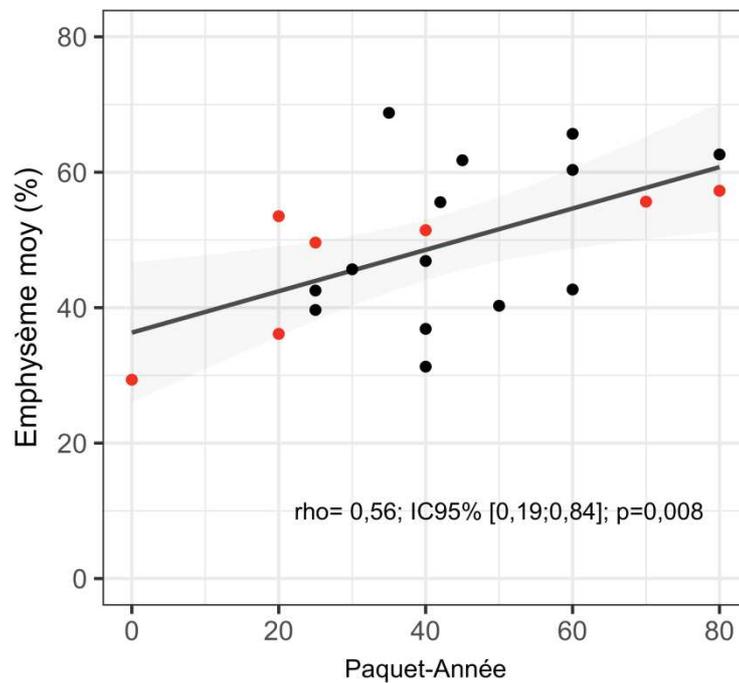


Figure 11 : Corrélation entre le pourcentage d'emphysème des coupes moyennes et le nombre de paquet-année fumés (Points rouges : Cas, Points noirs : Contrôles)

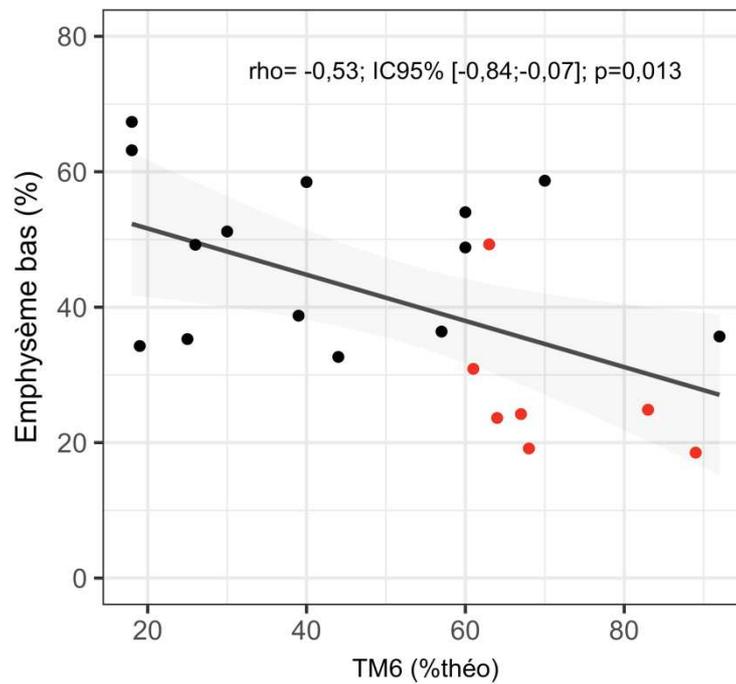


Figure 12 : Corrélation entre le pourcentage d'emphysème dans les coupes basses et la distance parcourue au test de marche de 6 min (TM6) en pourcentage de la distance théorique (Points rouges : Cas, Points noirs : Contrôles)

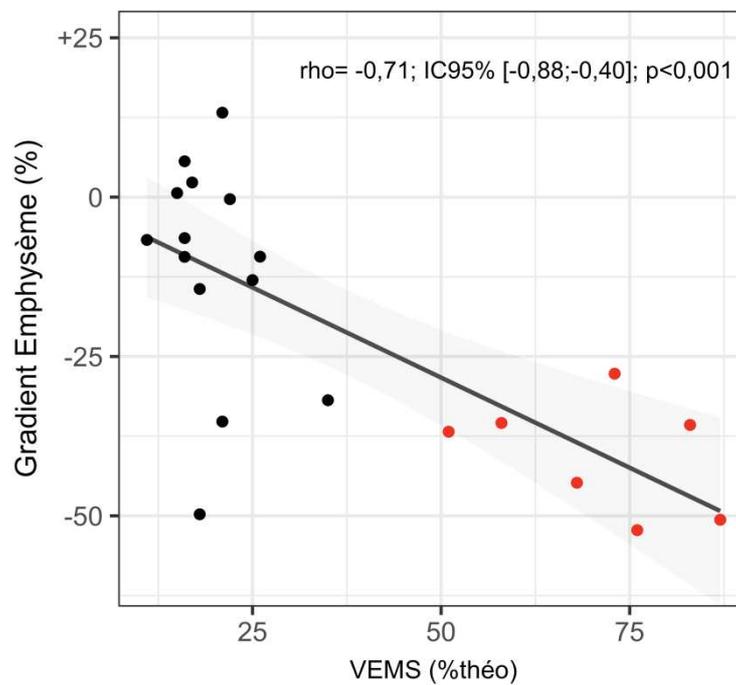


Figure 13 : Corrélation entre le gradient d'emphysème et le volume expiratoire maximum par seconde en pourcentage du volume théorique (Points rouges : Cas, Points noirs : Contrôles)

VII. Discussion

1. Emphysème et hypoxémie sévère, un nouveau phénotype ?

a. Capacités fonctionnelles

Les cas sélectionnés présentent une dyspnée d'effort importante et une désaturation significative à l'effort, similaire à celle de patients GOLD IV et ce malgré des volumes pulmonaires plutôt préservés, puisque la majorité étaient classés GOLD I. Paradoxalement, malgré un degré d'hypoxémie similaire au repos et à l'effort, les cas présentaient des capacités fonctionnelles plus élevées avec une distance parcourue aux tests de marche significativement supérieure à celle du groupe contrôle.

La désaturation était significative à l'effort dans les deux groupes ce qui laisse supposer une aggravation des rapports V'/Q concomitante à l'exercice. Celle-ci pourrait être aggravée par les troubles de la diffusion et le shunt (19).

b. Caractéristiques de l'emphysème

La population étudiée est caractérisée par un emphysème important prédominant aux apex. Dans notre étude, la destruction apicale était aussi importante que celle observée chez des patients beaucoup plus sévères. Cette présentation a déjà été décrite dans la littérature (81), mais ces patients ne présentaient pas d'hypoxémie importante. Contrairement à la patiente décrite par Faure (82), notre population présente une hypoxémie importante, un emphysème sévère, sans association avec une hypertension pulmonaire sévère, ils ne semblent donc pas correspondre au phénotype vasculaire pulmonaire de BPCO décrit par Kovacs (6).

Les corrélations mises en évidence correspondent aux données issues de la littérature : nous avons montré une corrélation entre l'emphysème apical et la PaO₂ or la corrélation entre l'emphysème et l'hypoxémie est décrite depuis longtemps (28,29).

Nous avons montré une corrélation positive entre le gradient d'emphysème et le VEMS tout comme Bastos et son équipe (34) avait mis en évidence une corrélation négative entre l'emphysème des bases et le VEMS. Enfin nous avons mis retrouvé une corrélation entre l'emphysème des bases et la distance parcourue au TM6 également rapportée par Bastos et son équipe (34).

c. Caractéristiques de la vascularisation

Nous n'avons pas mis en évidence de différence entre la densité de vascularisation des cas et du groupe contrôle, y compris dans les coupes inférieures où l'emphysème était moins important. Cependant, nous avons mis en évidence une quantité de vaisseaux de petite taille significativement plus faible par rapport à la quantité d'emphysème, à la fois dans les coupes inférieures et moyennée sur l'ensemble des coupes. Enfin nous avons mis en évidence une corrélation entre la quantité de vascularisation des bases et la PaCO₂, pouvant possiblement expliquer l'effet shunt observé.

d. Effet shunt, shunt vrai et hypoxémie

Tous les cas présentaient une hypoxémie et hypocapnie, associées à une alcalose respiratoire et une augmentation du gradient alvéolo-artériel, caractéristique de l'effet shunt gazométrique. Lorsqu'ils ont été effectués, les tests en 100% mettaient en évidence un pourcentage de shunt modéré entre 16 et 22% (Tableau 4). Bien qu'anormal, ce shunt mesuré ne permet pas d'expliquer la profondeur de l'hypoxémie au repos. De plus il faut rappeler que les tests en FiO₂ 100% majorent le shunt par levée de la vasoconstriction hypoxique.

De même, tous les cas ont bénéficié d'une ETT avec épreuve de contraste et lorsque des shunts anatomiques ont été retrouvés (Tableau 5), leur faible importance n'expliquait pas le degré d'hypoxémie au repos. L'ensemble de ces données corrobore l'hypothèse d'une augmentation des unités à faible rapport V'/Q comme principal mécanisme expliquant l'hypoxémie et l'hypocapnie chez les cas.

e. Caractéristiques hémodynamiques

4 cas présentaient une hypertension pulmonaire pré-capillaire modérée selon la définition revisitée récemment, à savoir $PAPm > 20\text{mmHg}$ et $RVP > 240\text{ dynes.s.cm}^{-5}$ (83). L'ensemble des index cardiaques mesurés étaient normaux ($IC > 2.5\text{L/min/m}^2$),

f. Définition du phénotype

Nous proposons ainsi la définition d'un phénotype particulier de BPCO (tableau 8) « à emphysème sévère apical et hypoxémie disproportionnée » défini par une atteinte respiratoire modérée : $VEMS > 50\%$ de la théorique, une hypoxémie profonde : PaO_2 au repos $< 60\text{mmHg}$, un emphysème sévère à prédominance apicale avec un gradient supérieur à 25% entre les coupes hautes et basses, sans fibrose associée, sans hypertension pulmonaire ou avec une hypertension pulmonaire modérée : $PAPm < 30\text{mmHg}$.

Critères majeurs du phénotype BPCO à « emphysème sévère apical et hypoxémie disproportionnée »
Limitation ventilatoire modérée VEMS > 50 % de la théorique
Hypoxémie sévère PaO₂ < 60 mmHg
Hypocapnie marquée PaCO₂ < 40 mmHg
DLCO abaissé < 70%
Emphysème important, à nette prédominance apicale
Pas ou peu d'hypertension pulmonaire
Pas de fibrose pulmonaire

Tableau 8 : Suggestion de critères de définition du phénotype de BPCO à « emphysème sévère apical et hypoxémie disproportionnée ».

(Légendes : BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive, VEMS : Volume expiratoire maximum par seconde, PaO₂ : pression partielle artérielle en oxygène, PaCO₂ : pression partielle artérielle en dioxyde de carbone, DLCO : capacité de diffusion du poumon pour le dioxyde de carbone)

2. Hypothèses physiopathologiques

a. Rapport $V'D/V'E$ et hypoventilation alvéolaire

Nous avons mis en évidence une corrélation négative entre le degré d'emphysème apical et la PaO_2 . Or il est connu que l'emphysème induit une augmentation de l'espace mort physiologique, responsable d'une augmentation du rapport de la ventilation des espaces morts sur la ventilation minute ($V'D/V'E$), d'une hétérogénéité de la ventilation et d'une relative hypoventilation alvéolaire responsable d'une hypoxémie et d'une hypercapnie (11).

D'autre part, dans notre cohorte, plus le gradient d'emphysème baso-apical était négatif, plus la $PaCO_2$ était basse. On pourrait alors penser que la moindre destruction du parenchyme pulmonaire dans les bases pulmonaires permettrait au sujet d'assurer une élimination du CO_2 , celui-ci étant plus diffusible que l' O_2 , sans pour autant assurer une correction suffisante de l'hypoxémie.

Cependant deux observations nous permettent de dire que les mécanismes évoqués ci-dessus n'expliquent pas à eux seuls le tableau clinique des cas : d'une part nous avons observé un degré d'hypoxémie similaire chez les deux groupes, malgré un degré d'atteinte emphysémateuse apicale similaire et un degré d'emphysème basal plus faible chez les cas ; d'autre part l'ensemble des cas présentent une hypocapnie, qui n'est observée que dans les hyperventilations, l'effet shunt et le shunt vrai.

b. Compliance pulmonaire et distribution régionale de la ventilation

D'une part les lésions emphysémateuses sont associées à une augmentation de la compliance pulmonaire par rapport au poumon sain (84). D'autre part nos cas présentent une différence importante entre l'emphysème des sommets et l'emphysème des bases. Il est ainsi possible qu'à $V'E$ égale, les apex soient plus ventilés que les bases par rapport à des BPCO de sévérité

équivalente, avec un emphysème plus homogène. Cette configuration pourrait induire une hypoventilation relative des bases aggravant la différence physiologique entre les rapports V'/Q apicaux et basaux et donc induire un effet shunt.

c. Atteinte vasculaire

Nos analyses retrouvent une densité vasculaire identique dans les bases entre les deux groupes, malgré un degré d'emphysème plus faible chez les cas. Par ailleurs les analyses des rapports E/CSA montrent une moindre destruction emphysémateuse sur l'ensemble du parenchyme rapportée à la surface vasculaire.

Ceci laisse à penser que les cas pourraient avoir une destruction vasculaire aussi importante que les patients du groupe contrôle malgré des volumes pulmonaires relativement préservés.

Par ailleurs, nous avons observé une corrélation entre une surface vasculaire plus importante dans les bases et l'hypocapnie. Cette observation pourrait être expliquée par une baisse des rapports V'/Q dans les bases chez les patients présentant une vascularisation plus importante, responsable d'un effet shunt.

d. Dysfonction de la vasoconstriction hypoxique

La vasoconstriction hypoxique pulmonaire (VHP) permet de corriger la perfusion des zones peu ventilées et participe ainsi à la réduction de l'hypoxémie chez les patients atteints de BPCO (85). Or l'exposition aux toxiques inhalés responsables de la BPCO induit une dysfonction endothéliale et une altération de la VHP (Dunhman 2017). Il est ainsi possible que les cas présentent une altération de la VHP responsable de l'hypoxémie disproportionnée observée.

3. Limites

Notre étude a été réalisée sur un faible nombre de patients, ce type de phénotype chez le patient BPCO étant très rare, de prévalence inconnue. Bien que l'emphysème à volumes préservés soit décrit depuis longtemps dans la littérature (86–89), il n'a fait l'objet que de très peu d'études à grande échelle (81,90). L'étude radiologique peut présenter plusieurs biais : la quantification de l'emphysème et de la surface pulmonaire est dépendante du degré d'inflation des poumons, donc si les scanners thoraciques ont été réalisés avec des degrés d'inspiration différents, les mesures peuvent en être erronées.

De plus la technique de quantification des vaisseaux pulmonaires, réalisée sur des images en deux dimensions, ne permet d'isoler que les vaisseaux traversant le plan de façon quasi orthogonale, Il est ainsi possible que les données acquises ne soient pas parfaitement corrélées avec la densité vasculaire réelle.

4. Perspectives

a. Analyse de la vascularisation par technique scannographique en 3D

Des logiciels plus récents permettent une analyse plus précise de la vascularisation distale par quantification en 3 dimensions (91,92). L'utilisation d'une de ses techniques permettrait peut-être une meilleure analyse régionale de vascularisation.

b. Suivi longitudinal

L'hypoxémie est associée à un plus mauvais pronostic dans la BPCO. Or les cas présentés ici gardent des capacités fonctionnelles relativement préservées malgré une hypoxémie de repos importante. Il conviendrait de suivre la cohorte afin de déterminer leur évolution afin de mieux

comprendre l'histoire naturelle du phénotype observé. La connaissance de leur espérance de vie permettrait de poser ou non des indications particulières de transplantation pulmonaire.

c. Traitement

L'almitrine est un traitement vasoconstricteur artériel dont l'action prédomine au niveau des artères des zones alvéolaires hypoxiques. Il permet une amélioration des rapports V'/Q par diminution de l'effet shunt en redistribuant la perfusion artérielle pulmonaire (93). Il a été utilisé par le passé dans l'insuffisance respiratoire chronique mais a été retiré du marché devant un sur-risque de neuropathies périphériques et une possible toxicité hépatique (94). Il garde une indication hospitalière en cas de SDRA sévère après échec des thérapeutiques classiques (93). La question de son expérimentation chez les cas reste entière afin de confirmer ou non l'hypothèse d'une dysfonction de la VPH ou d'une hétérogénéité importante des rapports V'/Q .

d. Données de la littérature

A notre connaissance, seule une étude française a étudié une population similaire (95), elle n'a pas encore fait l'objet d'une publication. Cependant, une partie non négligeable des patients sélectionnés présentaient une hypertension pulmonaire sévère (avec une PAPm > 35 mmHg mesurée chez 8 patients sur 15), laissant supposé un possible recoupement avec les patients de phénotype vasculaire pulmonaire décrits par Kovacs (6). Malgré cela, les résultats retrouvés dans notre étude présentent de nombreuses similitudes avec ceux de l'équipe du Professeur MARCHAND-ADAM (95) : les patients présentaient également un emphysème à prédominance apical, un gradient alvéolo-capillaire augmenté, une PaCO₂ basse, un DLCO abaissé, un shunt mesuré entre 13 et 35%. Nous n'avons, contrairement à eux, pas étudié en détail les scintigraphies pulmonaires et la néovascularisation subpleurale. Une autre étude sur des patients avec un emphysème à volumes préservés a été réalisée par une équipe du CHU de Besançon (96), à ce jour non publiée, rapportait une hypoxémie notable chez une partie des patients (3 sur

7), la majorité (6 sur 7) présentait un gradient alvéolo-artériel augmenté, tous présentaient un DLCO abaissé et un emphysème à prédominance apicale. Cependant, l'association avec une hypertension pulmonaire n'avait pas été recherchée.

VIII. Conclusion

Les causes de l'hypoxémie chez le BPCO sont multifactorielles, par altération du parenchyme, de la vascularisation et des voies aériennes. En cas d'aggravation disproportionnée de l'hypoxémie par rapport à l'atteinte ventilatoire, des pathologies associées à l'évolution de la maladie comme l'hypertension pulmonaire, partageant un terrain commun comme le syndrome emphysème fibrose ou d'association fortuite comme l'obésité et le SAOS doivent être systématiquement recherchées.

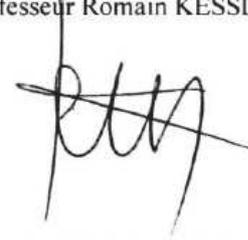
Nous avons ici présenté un phénotype particulier de BPCO, présentant une hypoxémie importante, un gradient alvéolo-artériel très augmenté, un emphysème sévère à prédominance apicale, des volumes pulmonaires relativement préservés et une atteinte vasculaire, sans hypertension pulmonaire sévère. Cette présentation clinique n'a jusqu'à maintenant pas fait l'objet de publication.

Le mécanisme physiopathologique pourrait être une diminution des rapports V'/Q en lien avec l'asymétrie de l'atteinte emphysémateuse, une perfusion conservée dans les bases pulmonaires ou une dysfonction de la vasoconstriction hypoxique.

Une étude de cohorte plus importante, des études longitudinales et un suivi prospectif des patients sélectionnés seraient nécessaires afin de confirmer ces découvertes et mieux connaître le pronostic de la maladie.

Professeur Romain KESSLER
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Nouvel Hôpital Civil - Service de Pneumologie
67091 STRASBOURG Cedex
Tél : 03 69 55 06 45 - Fax : 03 69 55 18 74
Email : romain.ksaier@chru-strasbourg.fr
N° RPPS : 1000242549 3

Strasbourg, le... 9/8/19... VU
Le président du Jury de Thèse
Professeur Romain KESSLER



VU et approuvé 05 SEP. 2019
Strasbourg, le.....
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg
Professeur Jean SIBILIA



IX. Bibliographie

1. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* [Internet]. 2019 May [cited 2019 Sep 24];53(5):1900164. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30846476>
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* [Internet]. 2012 Dec 15 [cited 2019 Aug 21];380(9859):2095–128. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245604>
3. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Mar 4 [cited 2019 Aug 18];350(10):1005–12. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa021322>
4. Wan ES, Hokanson JE, Murphy JR, Regan EA, Make BJ, Lynch DA, et al. Clinical and radiographic predictors of GOLD-unclassified smokers in the COPDGene study. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2019 Aug 21];184(1):57–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21493737>
5. Wan ES, Castaldi PJ, Cho MH, Hokanson JE, Regan EA, Make BJ, et al. Epidemiology, genetics, and subtyping of preserved ratio impaired spirometry (PRISm) in COPDGene. *Respir Res* [Internet]. 2014 Dec 6 [cited 2019 Aug 21];15(1):89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25096860>
6. Kovacs G, Agusti A, Barberà JA, Celli B, Criner G, Humbert M, et al. Pulmonary

- Vascular Involvement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is There a Pulmonary Vascular Phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2018 Oct 15 [cited 2019 Aug 15];198(8):1000–11. Available from:
<https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201801-0095PP>
7. Rodríguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodríguez DA, Roca J, Barberà JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* [Internet]. 2009 Jun [cited 2019 Aug 21];106(6):1902–8. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/jappphysiol.00085.2009>
 8. Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2011 [cited 2019 Aug 13];6:199–208. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21660297>
 9. Kim DK, Jacobson FL, Washko GR, Casaburi R, Make BJ, Crapo JD, et al. Clinical and radiographic correlates of hypoxemia and oxygen therapy in the COPD Gene study. *Respir Med* [Internet]. 2011 Aug [cited 2019 Aug 17];105(8):1211–21. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21396809>
 10. Wagner PD, Dantzker DR, Dueck R, Clausen JL, West JB. Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* [Internet]. 1977 Feb [cited 2019 Aug 14];59(2):203. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/833271>
 11. Canuet M, Weitzenblum E, Kessler R. Insuffisance respiratoire chronique et son traitement instrumental (oxygénothérapie et ventilation mécanique). *EMC - Pneumol* [Internet]. 2012 May [cited 2019 Sep 24];9(2):1–16. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1155195X12480185>
 12. Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur la prise en

- charge de la BPCO (mise à jour 2009). Rev Mal Respir [Internet]. 2010 [cited 2019 Sep 24];Vol 27. Available from: <https://www.em-consulte.com/rmr/revue/rmr/27/S1>
13. Gunning KE. Pathophysiology of Respiratory Failure and Indications for Respiratory Support. Surg [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2019 Sep 24];21(3):72–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0263931906703155>
 14. Sarkar M, Niranjana N, Banyal P. Mechanisms of hypoxemia. Lung India [Internet]. 2017 [cited 2019 Aug 21];34(1):47. Available from: <http://www.lungindia.com/text.asp?2017/34/1/47/197116>
 15. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. Eur Respir J Suppl [Internet]. 2003 Nov 16 [cited 2019 Aug 22];47(47 suppl):3s-14s. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14621112>
 16. Glenny RW. Teaching ventilation/perfusion relationships in the lung. Adv Physiol Educ [Internet]. 2008 Sep [cited 2019 Aug 21];32(3):192–5. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/advan.90147.2008>
 17. West JB, Luks AM. Respiratory Physiology, the e Essentials, tenth edition. 2016.
 18. Rahn H. A graphical analysis of the respiratory gas exchange the O₂-CO₂ diagram, [Internet]. Washington: American Physiological Society; 1962 [cited 2019 Sep 24]. Available from: <https://www.worldcat.org/title/graphical-analysis-of-the-respiratory-gas-exchange-the-o2-co2-diagram/oclc/464987113>
 19. West JB. Ventilation / blood flow and gas exchange, third edition. 1977.
 20. Riley RL, Cournand A. 'Ideal' Alveolar Air and the Analysis of Ventilation-Perfusion Relationships in the Lungs. J Appl Physiol [Internet]. 1949 Jun [cited 2019 Aug 21];1(12):825–47. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/jappl.1949.1.12.825>
 21. West JB, Dollery CT, Naimark A. Distribution of blood flow in isolated lung; relation to

- vascular and alveolar pressures. *J Appl Physiol* [Internet]. 1964 Jul [cited 2019 Aug 21];19(4):713–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14195584>
22. Petersson J, Glenny RW. Gas exchange and ventilation–perfusion relationships in the lung. *Eur Respir J* [Internet]. 2014 Oct [cited 2019 Aug 21];44(4):1023–41. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/09031936.00037014>
23. Cruz JC, Metting PJ. Understanding the meaning of the shunt fraction calculation. *J Clin Monit* [Internet]. 1987 Apr [cited 2019 Aug 21];3(2):124–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3585433>
24. Chiang ST. A nomogram for venous shunt (QS/QT) calculation. *Thorax* [Internet]. 1968 Sep 1 [cited 2019 Sep 24];23(5):563–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5680242>
25. Greene KE, Peters JI. Pathophysiology of acute respiratory failure. *Clin Chest Med* [Internet]. 1994 Mar [cited 2019 Sep 24];15(1):1–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8200186>
26. Gordon L. Snider , Jerome Kleinerman , William M. Thurlbeck and ZHB. The definition of emphysema. 1985 [cited 2019 Aug 19]; Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/arrd.1985.132.1.182?journalCode=arrd>
27. Roca J, Wagner PD. Contribution of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine. 1. Principles and information content of the multiple inert gas elimination technique. *Thorax* [Internet]. 1994 Aug [cited 2019 Aug 22];49(8):815–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8091330>
28. Barbera JA, Ramirez J, Roca J, Wagner PD, Sanchez-Lloret J, Rodriguez-Roisin R. Lung Structure and Gas Exchange in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1990 Apr 17 [cited 2019 Aug 15];141(4_pt_1):895–901. Available from: http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm/141.4_Pt_1.895

29. Nagai A, West WW, Thurlbeck WM. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing trial: pathology studies. II. Correlation between morphologic findings, clinical findings, and evidence of expiratory air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1985 Nov [cited 2019 Aug 23];132(5):946–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3904549>
30. West JB, Luks AM. *Pulmonary Pathophysiology, The Essentials*, ninth edition. 2017.
31. Thomsen L, Shaker S, Dirksen A, Pedersen J, Tal-Singer R, Bakke P, et al. Correlation Between Emphysema and Lung Function in Healthy Smokers and Smokers With COPD. *Chronic Obstr Pulm Dis J COPD Found* [Internet]. 2015 May 19 [cited 2019 Sep 22];2(3):204–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28848844>
32. Lee JH, Cho MH, McDonald M-LN, Hersh CP, Castaldi PJ, Crapo JD, et al. Phenotypic and genetic heterogeneity among subjects with mild airflow obstruction in COPD. *Gene. Respir Med* [Internet]. 2014 Oct [cited 2019 Aug 23];108(10):1469–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25154699>
33. Bhatt SP, Soler X, Wang X, Murray S, Anzueto AR, Beaty TH, et al. Association between Functional Small Airway Disease and FEV1 Decline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2016 [cited 2019 Aug 22];194(2):178–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26808615>
34. Bastos HN e, Neves I, Redondo M, Cunha R, Pereira JM, Magalhães A, et al. Influence of emphysema distribution on pulmonary function parameters in COPD patients. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2015 [cited 2019 Aug 12];41(6):489–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26785956>
35. Capron T, Bourdin A, Perez T, Chanez P. COPD beyond proximal bronchial obstruction: phenotyping and related tools at the bedside. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2019 Jun 30 [cited 2019 Aug 14];28(152):190010. Available from:

- <http://err.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/16000617.0010-2019>
36. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* [Internet]. 2019 May [cited 2019 Sep 24];53(5):1900164. Available from:
<http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.00164-2019>
 37. Stockley JA, Cooper BG, Stockley RA, Sapey E. Small airways disease: time for a revisit? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2017 [cited 2019 Aug 4];12:2343–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28848335>
 38. Ranga V, Kleinerman J. Structure and function of small airways in health and disease. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 1978 Dec [cited 2019 Sep 24];102(12):609–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/363090>
 39. Butler J, Schrijen F, Henriquez A, Polu J-M, Albert RK. Cause of the Raised Wedge Pressure on Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1988 Aug [cited 2019 Sep 24];138(2):350–4. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3195834>
 40. Sandek K, Bratel T, Hellstrom G, Lagerstrand L. Ventilation-perfusion inequality and carbon dioxide sensitivity in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and effects of 6 months of long-term oxygen treatment (LTOT). *Clin Physiol* [Internet]. 2001 Sep 24 [cited 2019 Aug 15];21(5):584–93. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2281.2001.00360.x>
 41. LIEBOW AA. Pulmonary emphysema with special reference to vascular changes. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1959 Jul [cited 2019 Aug 26];80(1, Part 2):67–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13670406>
 42. Kasahara Y, Tuder RM, Taraseviciene-Stewart L, Le Cras TD, Abman S, Hirth PK, et al.

- Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. *J Clin Invest* [Internet]. 2000 Dec [cited 2019 Aug 26];106(11):1311–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11104784>
43. Heath D, Smith P, Rios Dalenz J, Williams D, Harris P. Small pulmonary arteries in some natives of La Paz, Bolivia. *Thorax* [Internet]. 1981 Aug [cited 2019 Aug 26];36(8):599–604. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7314035>
 44. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1985 Apr [cited 2019 Aug 26];131(4):493–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3922267>
 45. Ferrer E, Peinado VI, Díez M, Carrasco JL, Musri MM, Martínez A, et al. Effects of cigarette smoke on endothelial function of pulmonary arteries in the guinea pig. *Respir Res* [Internet]. 2009 Aug 14 [cited 2019 Aug 26];10(1):76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19682386>
 46. Seimetz M, Parajuli N, Pichl A, Veit F, Kwapiszewska G, Weisel FC, et al. Inducible NOS Inhibition Reverses Tobacco-Smoke-Induced Emphysema and Pulmonary Hypertension in Mice. *Cell* [Internet]. 2011 Oct 14 [cited 2019 Aug 26];147(2):293–305. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22000010>
 47. Wright JL, Churg A. Effect of long-term cigarette smoke exposure on pulmonary vascular structure and function in the guinea pig. *Exp Lung Res* [Internet]. [cited 2019 Aug 26];17(6):997–1009. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1769357>
 48. Stacher E, Graham BB, Hunt JM, Gandjeva A, Groshong SD, McLaughlin V V, et al. Modern age pathology of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2019 Aug 26];186(3):261–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22679007>

49. Barberà JA, Riverola A, Roca J, Ramirez J, Wagner PD, Ros D, et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1994 Feb 20 [cited 2019 Aug 20];149(2):423–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8306040>
50. Shindoh C, Hida W, Kikuchi Y, Taguchi O, Miki H, Takishima T, et al. Oxygen Consumption of Respiratory Muscles in Patients With COPD. *Chest* [Internet]. 1994 Mar [cited 2019 Sep 24];105(3):790–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8131542>
51. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, Guenette JA, Jensen D, Mourad SM, et al. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2015 Jun 15 [cited 2019 Apr 12];191(12):1384–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25826478>
52. Heijdra YF, Dekhuijzen PN, van Herwaarden CL, Folgering HT. Nocturnal saturation and respiratory muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* [Internet]. 1995 Jun [cited 2019 Aug 27];50(6):610–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7638800>
53. Johnson MW, Remmers JE. Accessory muscle activity during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* [Internet]. 1984 Oct [cited 2019 Aug 27];57(4):1011–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6501021>
54. Hudgel DW, Devadatta P. Decrease in functional residual capacity during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* [Internet]. 1984 Nov [cited 2019 Aug 27];57(5):1319–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6520027>
55. BECKER HF, PIPER AJ, FLYNN WE, McNAMARA SG, GRUNSTEIN RR, PETER JH, et al. Breathing during Sleep in Patients with Nocturnal Desaturation. *Am J Respir Crit*

- Care Med [Internet]. 1999 Jan [cited 2019 Aug 27];159(1):112–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9872827>
56. Sandek K, Andersson T, Bratel T, Lagerstrand L. Ventilation-perfusion inequality in nocturnal hypoxaemia due to chronic obstructive lung disease (COLD). *Clin Physiol* [Internet]. 1995 Sep 1 [cited 2019 Aug 18];15(5):499–513. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1475-097X.1995.tb00539.x>
57. Kessler R. Sommeil et BPCO. *Rev Mal Respir*. 2006;23:62–4.
58. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* [Internet]. 1985 Dec [cited 2019 Sep 24];6(4):651–61. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2935359>
59. McNicholas WT. COPD-OSA Overlap Syndrome. *Chest* [Internet]. 2017 Dec [cited 2019 Sep 24];152(6):1318–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28442310>
60. Minai OA, Fessler H, Stoller JK, Criner GJ, Scharf SM, Meli Y, et al. Clinical characteristics and prediction of pulmonary hypertension in severe emphysema. *Respir Med* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2019 Aug 13];108(3):482–90. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24290900>
61. Voelkel NF, Gomez-Arroyo J, Mizuno S. COPD/Emphysema: The Vascular Story. *Pulm Circ* [Internet]. 2011 Jul [cited 2019 Aug 27];1(3):320–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22140621>
62. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2019 Apr 12];23(133):350–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176971>
63. Peinado VI, Gómez FP, Barberà JA, Roman A, Angels Montero M, Ramírez J, et al. Pulmonary vascular abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease undergoing lung transplant. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2019 Aug

- 13];32(12):1262–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24263025>
64. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, et al. Prognostic Factors in COPD Patients Receiving Long-term Oxygen Therapy: Importance of Pulmonary Artery Pressure. *Chest* [Internet]. 1995 May 1 [cited 2019 Aug 27];107(5):1193–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S001236921638179X>
65. KESSLER R, FALLER M, FOURGAUT G, MENNECIER B, WEITZENBLUM E. Predictive Factors of Hospitalization for Acute Exacerbation in a Series of 64 Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1999 Jan [cited 2019 Sep 24];159(1):158–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9872834>
66. Calcaianu G, Canuet M, Schuller A, Enache I, Chaouat A, Kessler R. Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Drug Therapy in COPD Patients with Severe Pulmonary Hypertension and Mild-to-Moderate Airflow Limitation. *Respiration* [Internet]. 2016 [cited 2019 Sep 22];91(1):9–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26492415>
67. Zewari S, Vos P, van den Elshout F, Dekhuijzen R, Heijdra Y. Obesity in COPD: Revealed and Unrevealed Issues. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis* [Internet]. 2017 Nov 2 [cited 2019 Aug 3];14(6):663–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29210599>
68. KRESS JP, POHLMAN AS, ALVERDY J, HALL JB. The Impact of Morbid Obesity on Oxygen Cost of Breathing ($\dot{V} \text{ o}_{2\text{RESP}}$) at Rest. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1999 Sep [cited 2019 Aug 27];160(3):883–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10471613>
69. Andrianopoulos V, Celli BR, Franssen FME, Pinto-Plata VM, Calverley PMA,

- Vanfleteren LEGW, et al. Determinants of exercise-induced oxygen desaturation including pulmonary emphysema in COPD: Results from the ECLIPSE study. *Respir Med* [Internet]. 2016 Oct [cited 2019 Aug 27];119:87–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27692154>
70. Oliveros H, Villamor E. Obesity and Mortality in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obesity* [Internet]. 2008 Mar 17 [cited 2019 Aug 27];16(3):515–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18239602>
71. Spelta F, Fratta Pasini AM, Cazzoletti L, Ferrari M. Body weight and mortality in COPD: focus on the obesity paradox. *Eat Weight Disord - Stud Anorexia, Bulim Obes* [Internet]. 2018 Feb 6 [cited 2019 Aug 3];23(1):15–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29110280>
72. Cottin V, Cordier J-F. The Syndrome of Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema. *Chest* [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2019 Aug 29];136(1):1–2. Available from: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(09\)60395-0/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(09)60395-0/fulltext)
73. Cottin V, Nunes H, Brillet P-Y, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2019 Aug 29];26(4):586–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16204587>
74. Wells AU, King AD, Rubens MB, Cramer D, du Bois RM, Hansell DM. Lone cryptogenic fibrosing alveolitis: a functional-morphologic correlation based on extent of disease on thin-section computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1997 Apr [cited 2019 Aug 29];155(4):1367–75. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.155.4.9105081>
75. Cottin V. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: bad and ugly all the same? *Eur Respir J* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2019 Aug 29];50(1):1700846. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28679618>
76. Burrows B, Earle RH. Course and Prognosis of Chronic Obstructive Lung Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1969 Feb 20 [cited 2019 Sep 22];280(8):397–404. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM196902202800801>
 77. Uemasu K, Sato S, Muro S, Sato A, Tanabe N, Hasegawa K, et al. Annual decline in arterial blood oxygen predicts development of chronic respiratory failure in COPD with mild hypoxaemia: A 6-year follow-up study. *Respirology* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2019 Aug 5];24(3):262–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/resp.13402>
 78. Coleta K Dela, Silveira LVA, Lima DF, Rampinelli EA, Godoy I, Godoy I. Predictors of first-year survival in patients with advanced COPD treated using long-term oxygen therapy. *Respir Med* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2019 Aug 18];102(4):512–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191558>
 79. Nizet TAC, van den Elshout FJJ, Heijdra YF, van de Ven MJT, Mulder PGH, Folgering HTM. Survival of Chronic Hypercapnic COPD Patients Is Predicted by Smoking Habits, Comorbidity, and Hypoxemia. *Chest* [Internet]. 2005 Jun [cited 2019 Sep 24];127(6):1904–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15947301>
 80. Matsuoka S, Washko GR, Dransfield MT, Yamashiro T, San Jose Estepar R, Diaz A, et al. Quantitative CT Measurement of Cross-sectional Area of Small Pulmonary Vessel in COPD. *Acad Radiol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2019 Aug 14];17(1):93–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1076633209004267>
 81. Sheen S, Sun JS, Park JH, Oh Y-M, Ki SK, Kim K, et al. Unique features of non-obstructive emphysema and pure airway obstruction. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2019 Aug 19];18(1):109–16. Available from: <http://openurl.ingenta.com/content/xref?genre=article&issn=1027-3719&volume=18&issue=1&spage=109>

82. Faure M, Gomez E, Dorfmueller P, Mandry D, Canuet M, Kessler R, et al. A diffuse lung emphysema, severe pulmonary hypertension and lack of airflow limitation. *Respir Med case reports* [Internet]. 2017 [cited 2019 Aug 19];21:74–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28413774>
83. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 2019 Jan 13 [cited 2019 Sep 22];53(1):1801913. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545968>
84. Desai JP, Moustarah F. Pulmonary Compliance [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2019 [cited 2019 Sep 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30855908>
85. Bogaard HJ. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in COPD-associated pulmonary hypertension: been there, done that? *Eur Respir J* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2019 Sep 23];50(1):1701191. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28729479>
86. KOUNTZ WB, ALEXANDER HL. NONOBSTRUCTIVE EMPHYSEMA. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 1933 Feb 25 [cited 2019 Sep 30];100(8):551. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1933.02740080015004>
87. SCHMIDT F, HARTUNG W, SCHERRER M. [Non-obstructive pulmonary emphysema]. *Schweiz Z Tuberc Pneumonol* [Internet]. 1961 [cited 2019 Sep 30];18:131–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13747972>
88. Colp C, Coppola A, Buchberg AS. Diffuse emphysema as a result of nonobstructive interstitial pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1967 Oct [cited 2019 Sep 30];96(4):788–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6057611>
89. Corsico AG, Niniano R, Gatto E, Zoia MC, Corsico A, Cremaschi P, et al. “Nonobstructive” emphysema of the lung. *Respir Med Extra* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited

- 2019 Sep 30];3(4):189–91. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1744904907000598>
90. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The Proportional Venn Diagram of Obstructive Lung Disease*. *Chest* [Internet]. 2003 Aug [cited 2019 Sep 30];124(2):474–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12907531>
91. Estépar RSJ, Kinney GL, Black-Shinn JL, Bowler RP, Kindlmann GL, Ross JC, et al. Computed Tomographic Measures of Pulmonary Vascular Morphology in Smokers and Their Clinical Implications. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2013 Jul 15 [cited 2019 Sep 24];188(2):231–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23656466>
92. Rahaghi FN, Argemí G, Nardelli P, Domínguez-Fandos D, Arguis P, Peinado VI, et al. Pulmonary Vascular Density: Comparison of Findings on CT Imaging with Histology. *Eur Respir J* [Internet]. 2019 Jun 13 [cited 2019 Aug 5];1900370. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31196942>
93. medicament.gouv.fr. Vectarion injectable, base de donnée publique des médicaments [Internet]. 2019. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60047143&typedoc=R>
94. Dunham-Snary KJ, Wu D, Sykes EA, Thakrar A, Parlow LRG, Mewburn JD, et al. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: From Molecular Mechanisms to Medicine. *Chest* [Internet]. 2017 Jan [cited 2019 Sep 23];151(1):181–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27645688>
95. Marchand-Adam S, Plantier L, Crestani B, Diot P. Identification of a not common presentation of COPD with severe hypoxemia and preserved spirometry. Non publié. 2010;
96. Claudé F, Veil-Picard M, Gondoin A, Degano B, Dalphin J. EMPHYSEME PULMONAIRE A VOLUMES PRESERVES. Non publié. 2014;

Université

de Strasbourg

Faculté
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR****Document avec signature originale devant être joint :**

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : DANIELO

Prénom : Vivien

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :

A Marseille, le 25/09/2019

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RÉSUMÉ :**Rationnel et objectifs :**

Les troubles de l'hématose dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) sont corrélés à la détérioration des volumes pulmonaires. Les objectifs de cette étude sont d'étudier des patients BPCO à volumes préservés présentant une hypoxémie sans hypertension pulmonaire et de comparer leurs caractéristiques fonctionnelles, le pourcentage d'emphysème et de la densité de vascularisation à partir de scanners avec des patients plus sévères.

Matériel et méthode :

Nous avons sélectionné 7 patients BPCO, hypoxémiques en dessous de 60mmHg avec un VEMS > 50%. Nous les avons comparé à 14 patients BPCO ayant réalisé un bilan pré-greffe. Nous avons comparé rétrospectivement les surfaces des vaisseaux (CSA) de 0 à 5 mm² et 5 à 10 mm² sur la surface du poumon (CSA 0-5 et 5-10) ainsi que les pourcentages d'emphysème. Nous avons recherché des corrélations anatomo-fonctionnelles.

Résultats :

Les cas présentaient une dyspnée d'effort (grade 4 mMRC [3-4]) et une hypoxémie (55mmHg ±4) comparables aux patients très sévères explorés en vue d'une greffe pulmonaire. La distance parcourue au test de marche des cas était supérieure à celle des patients du groupe contrôle (71 ± 11% de la théorique vs 43 ± 22%, p = 0.001). Les cas étaient hypocapniques (31 ± 4 vs 45 ± 9mmHg). Ils présentaient un gradient apico-basal d'emphysème significativement élevé (40,48 ± 9,0% vs 11,04 ± 17,3%, p=0,00006). Les CSA 0 à 5 mm² et 5 à 10 mm² étaient équivalentes dans les deux groupes. Une pression partielle en dioxyde de carbone plus basse était corrélée à un emphysème prédominant plus aux apex (rho = 0.51, p = 0.02) et un CSA 0-5 plus élevé dans les bases (rho = -0.46 p= 0.0036).

Conclusions :

Nous avons décrit un phénotype nouveau de BPCO, appelé «à emphysème sévère apical et hypoxémie disproportionnée ; caractérisé par des volumes préservés et une forte augmentation du gradient alvéolo-artériel. L'hypoxémie est corrélée à une atteinte emphysémateuse apicale et l'hypocapnie à une quantité de vaisseaux plus importante dans les bases et au degré de prédominance apicale de l'emphysème.

Rubrique de classement :

Pneumologie

Mots-clés :

BPCO, Hypoxémie, Emphysème, Spirométrie, Hypocapnie, Scanner

Président : Pr Romain KESSLER

Assesseurs : Dr Matthieu CANUET, Pr Anne CHARLOUX, Pr Vincent CASTELAIN, Dr Julie HELMS,

Adresse de l'auteur : 18 Quai François Mitterrand, 44200 Nantes